



2025/2091

27.10.2025.

**PROVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) 2025/2091**

**od 17. listopada 2025.**

**o utvrđivanju dobre proizvođačke prakse za veterinarske lijekove u skladu s Uredbom (EU) 2019/6  
Europskog parlamenta i Vijeća**

**(Tekst značajan za EGP)**

EUROPSKA KOMISIJA,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije,

uzimajući u obzir Uredbu (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća od 11. prosinca 2018. o veterinarskim lijekovima i stavljanju izvan snage Direktive 2001/82/EZ <sup>(1)</sup>, a posebno njezin članak 93. stavak 2.,

budući da:

- (1) U skladu s Uredbom (EU) 2019/6 nositelji odobrenja za proizvodnju („proizvođači”) moraju poštovati dobru proizvođačku praksu. Pri proizvodnji veterinarskih lijekova u Uniji, uključujući proizvodnju veterinarskih lijekova namijenjenih za izvoz, te pri uvozu veterinarskih lijekova u Uniju potrebno je poštovati načela dobre proizvođačke prakse.
- (2) Komisija treba donijeti dobru proizvođačku praksu za veterinarske lijekove koja će se primjenjivati u Uniji. Dobra proizvođačka praksa za veterinarske lijekove koja se primjenjuje u Uniji trebala bi i dalje biti usklađena s relevantnim međunarodnim standardima.
- (3) Pri proizvodnji određenih vrsta veterinarskih lijekova u obzir se moraju uzeti posebni zahtjevi. Pri proizvodnji sterilnih veterinarskih lijekova i za aseptičnu proizvodnju trebali bi se primjenjivati dodatni zahtjevi. Pri ispitivanju sterilnosti na gotovom proizvodu mogućnost otkrivanja kontaminacije je ograničena. Za razliku od toga, podaci dobiveni procesnim kontrolama i praćenjem relevantnih parametara sterilizacije mogu pružiti točnije i relevantnije informacije o osiguravanju sterilnosti proizvoda. Stoga oslanjanje samo na završno ispitivanje za dokazivanje sterilnosti ne bi smjelo biti moguće.
- (4) Pri proizvodnji bioloških i imunoloških veterinarskih lijekova također bi trebalo primjenjivati dodatne zahtjeve, uključujući mjere za zaštitu radnika i okoliša, te bi trebalo primjenjivati posebne zahtjeve kakvoće i sljedivosti u pogledu upotrebe materijala biološkog podrijetla. U slučajevima kad postoji kontinuirani proces od nabave ili izolacije djelatne tvari iz biološkog izvora do proizvodnje gotovog proizvoda (npr. veterinarski lijekovi koji se sastoje od stanica, virusnih cjepiva ili faga) ne bi se trebali primjenjivati zahtjevi dobre proizvođačke prakse za djelatne tvari. Umjesto toga bi se na cijeli proizvodni proces trebali primjenjivati zahtjevi utvrđeni u ovoj Uredbi. Međutim, ova se Uredba ne bi trebala primjenjivati na proizvodnju inaktiviranih imunoloških veterinarskih lijekova koji se proizvode od patogena i antigena dobivenih od životinje ili životinja u epidemiološkoj jedinici i koji se koriste za liječenje životinje ili životinja u istoj epidemiološkoj jedinici ili za liječenje životinje ili životinja u jedinici koja ima potvrđenu epidemiološku vezu.
- (5) Pri proizvodnji biljnih veterinarskih lijekova, veterinarskih lijekova koji se dodaju ljekovitoj hrani za životinje, veterinarskih lijekova protiv ektoparazita za vanjsku primjenu, tekućina, krema i masti, medicinskih plinova i stlačenih veterinarskih lijekova u obliku aerosola za inhaliranje s odmjernim dozama u obzir se moraju uzeti posebni zahtjevi. Stoga je za te proizvode potrebno utvrditi određene prilagodbe zahtjeva dobre proizvođačke prakse ili, prema potrebi, utvrditi dodatne zahtjeve.

<sup>(1)</sup> SL L 4, 7.1.2019., str. 43., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.

- (6) Pri proizvodnji homeopatskih veterinarskih lijekova koji podliježu postupku registracije na temelju članka 86. stavka 1. Uredbe (EU) 2019/6 mora se poštovati dobra proizvođačka praksa. Zahtjevi utvrđeni u ovoj Uredbi trebali bi se primjenjivati u skladu s činjenicom da takvi lijekovi nemaju odobrenje za stavljanje u promet. U skladu s tim, za te bi lijekove upućivanja na uvjete odobrenja za stavljanje u promet trebalo tumačiti kao upućivanja na uvjete registracije.
- (7) U skladu s Uredbom (EU) 2019/6, potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi izdaju se ako je dokazana usklađenost sa zahtjevima utvrđenima u ovoj Uredbi. Kako se ne bi ograničavao razvoj novih koncepata ili novih tehnologija, proizvođačima bi trebalo dopustiti da primjenjuju pristupe drukčije od onih utvrđenih u ovoj Uredbi samo ako mogu dokazati da se alternativnim pristupom mogu ispuniti isti ciljevi te da je zajamčena kakvoća, sigurnost i djelotvornost veterinarskog lijeka i njegova usklađenost s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet.
- (8) Dobra proizvođačka praksa trebala bi se primjenjivati tijekom cijelog životnog ciklusa veterinarskog lijeka, uključujući prijenos tehnologije te sve do prestanka proizvodnje.
- (9) Da bi proizvođač mogao postupati u skladu s dobrom proizvođačkom praksom, nužna je suradnja između proizvođača i nositelja odobrenja za stavljanje u promet. Ako su proizvođač i nositelj odobrenja za stavljanje u promet različite pravne osobe, međusobne obveze proizvođača i nositelja odobrenja za stavljanje u promet trebalo bi definirati u zajedničkom tehničkom sporazumu.
- (10) Proizvođači bi trebali osigurati da proizvodi budu prikladni za predviđenu namjenu, da udovoljavaju zahtjevima odobrenja za stavljanje u promet i da liječene životinje ili korisnika ne izlažu rizicima zbog neadekvatne kakvoće. Kako bi postigli taj cilj, proizvođači bi trebali provoditi sveobuhvatan farmaceutski sustav kakvoće.
- (11) Provjerama kakvoće proizvoda proizvođači bi trebali provjeriti dosljednost postojećih procesa, prikladnost važećih specifikacija, otkriti trendove i identificirati poboljšanja proizvoda i procesa. Prema potrebi, na temelju rezultata takvih provjera trebalo bi provesti korektivne ili preventivne mjere. Trebalo bi provoditi i redovite samoinspekcije kako bi se provjerila djelotvornost farmaceutskog sustava kakvoće.
- (12) Kako bi se zajamčila kakvoća veterinarskih lijekova, proizvođači bi trebali imati prikladan broj stručnog osoblja s jasno utvrđenim odgovornostima. Osoblju bi trebalo pružiti početnu i trajnu izobrazbu relevantnu za zadatke koji su mu dodijeljeni.
- (13) Kako bi se zajamčila kakvoća veterinarskih lijekova, proizvođači bi trebali imati prikladne prostore i opremu za proizvodnju i kontrolu veterinarskih lijekova te prikladne prostore za skladištenje materijala i proizvoda. Takve prostore i opremu trebalo bi adekvatno održavati. Kvalifikaciju i validaciju prostora i opreme, uključujući pomoćne i druge sustave koji se koriste u proizvodnji veterinarskih lijekova, trebalo bi utvrditi kao osnovni zahtjev dobre proizvođačke prakse.
- (14) Kako bi se zajamčila kakvoća veterinarskih lijekova, proizvođači bi trebali osigurati da se tijekom proizvodnog procesa u svakom trenutku primjenjuju odgovarajući higijenski standardi.
- (15) Trebalo bi uspostaviti sveobuhvatan dokumentacijski sustav kao ključan dio farmaceutskog sustava kakvoće. Dokumentacijski sustav trebao bi omogućiti utvrđivanje odgovarajućih uputa i specifikacija, uključujući relevantne kontrole i postupke praćenja, kako bi se zajamčila kakvoća veterinarskih lijekova i usklađenost s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet. Osim toga, dokumentacijski sustav trebao bi omogućiti da se evidentiraju sve aktivnosti koje izravno ili neizravno mogu utjecati na kakvoću veterinarskih lijekova te da se tijekom čitavog trajanja relevantnog razdoblja čuvanja očuva cjelovitost podataka.
- (16) Validacijom procesa proizvođači bi trebali osigurati da se kritični aspekti proizvodnog procesa propisno kontroliraju i da se osigura dosljedna proizvodnja u skladu sa zahtjevima kakvoće utvrđenima u odobrenju za stavljanje u promet.

- (17) Trebalo bi utvrditi zahtjeve za rukovanje materijalima i proizvodima, kvalifikaciju dobavljača, sprečavanje unakrsne kontaminacije i operacije pakiranja.
- (18) Trebalo bi provoditi postupke kontrole kakvoće kako bi se osiguralo da se materijali ne puštaju u upotrebu ni proizvodi u opskrbu dok se ne provjeri njihova kakvoća. Kontrola kakvoće trebala bi obuhvaćati uzorkovanje, specifikacije i ispitivanje te organizacijske mjere i postupke dokumentiranja i puštanja.
- (19) Ispravno uzorkovanje ključno je za osiguravanje kakvoće veterinarskih lijekova. Referentni uzorci i zadržani uzorci trebali bi se čuvati za evidenciju o seriji gotovog proizvoda ili serijama materijala koji se koriste u proizvodnji veterinarskog lijeka te radi procjene u slučaju istraga u pogledu kakvoće.
- (20) Kako bi se osigurala kakvoća veterinarskih proizvoda i usklađenost s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet, proizvođači bi trebali provoditi ispitivanja za puštanje serije u promet te procesne kontrole. Također bi trebalo provoditi program kontinuiranog praćenja stabilnosti.
- (21) Pod određenim uvjetima trebalo bi biti prihvatljivo ispitivanje u stvarnom vremenu i ispitivanje za parametarsko puštanje.
- (22) Trebalo bi utvrditi pojedinosti o postupku potvrđivanja koji provodi kvalificirana osoba i puštanju serije u promet. U slučaju veterinarskih lijekova proizvedenih izvan Unije, postupak potvrđivanja trebalo bi smatrati završnom fazom proizvodnog procesa koja prethodi stvarnom stavljanju u promet.
- (23) Kako bi se osiguralo da upotreba računalnih sustava ne povećava rizike za kakvoću veterinarskih lijekova, trebalo bi utvrditi određene zahtjeve za upotrebu takvih sustava.
- (24) Kako bi se osiguralo da povjeravanje vanjskim izvršiteljima aktivnosti povezanih s proizvodnjom i kontrolom veterinarskih lijekova ne povećava rizike za kakvoću lijeka, trebalo bi utvrditi određene zahtjeve. Posebice, povjeravanje aktivnosti vanjskim izvršiteljima trebalo bi provesti u pisanom obliku te bi trebalo jasno definirati odgovornosti svake stranke.
- (25) Kako bi se osiguralo da se problemi u kakvoći brzo identificiraju i riješe, proizvođači bi trebali uspostaviti sustav za evidentiranje sumnji na neispravnosti u kakvoći i reklamacija u vezi s kakvoćom. Osim toga, trebalo bi utvrditi postupke za postupanje s povlačenjima iz prometa.
- (26) Trebalo bi utvrditi posebne zahtjeve za primjenu ionizirajućeg zračenja u proizvodnji veterinarskih lijekova.
- (27) Iako su zahtjevi dobre proizvođačke prakse koji su utvrđeni u ovoj Uredbi i dalje usklađeni sa zahtjevima koji se primjenjuju na temelju Direktive 2001/82/EZ Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(\*)</sup>, nadležnim tijelima i relevantnim dionicima trebalo bi ostaviti vremena da se upoznaju s odredbama ove Uredbe. U skladu s tim, trebalo bi odgoditi početak njezine primjene.
- (28) Mjere predviđene u ovoj Uredbi u skladu su s mišljenjem Stalnog odbora za veterinarske lijekove,

<sup>(\*)</sup> Direktiva 2001/82/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o veterinarsko-medicinskim proizvodima (SL L 311, 28.11.2001., str. 1., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

DONIJELA JE OVU UREDBU:

## POGLAVLJE I.

### OPĆE ODREDBE

#### Članak 1.

#### **Predmet i područje primjene**

1. U ovoj se Uredbi utvrđuju zahtjevi za dobru proizvođačku praksu za veterinarske lijekove.
2. Proizvodnja sterilnih veterinarskih lijekova i aseptična proizvodnja mora udovoljavati dodatnim zahtjevima iz Priloga I.
3. Proizvodnja bioloških i imunoloških veterinarskih lijekova mora udovoljavati dodatnim zahtjevima iz Priloga II. Međutim, ova se Uredba ne primjenjuje na inaktivirane imunološke veterinarske lijekove koji se proizvode od patogena i antigena dobivenih od životinje ili životinja u epidemiološkoj jedinici i koji se koriste za liječenje životinje ili životinja u istoj epidemiološkoj jedinici ili za liječenje životinje ili životinja u jedinici koja ima potvrđenu epidemiološku vezu.
4. Dodatni zahtjevi i posebne prilagodbe zahtjeva iz ove Uredbe utvrđeni su u Prilogu III. za sljedeće veterinarske lijekove:
  - (a) biljni veterinarski lijekovi;
  - (b) veterinarski lijekovi koji se dodaju ljekovitoj hrani za životinje;
  - (c) veterinarski lijekovi protiv ekto parazita za vanjsku primjenu;
  - (d) tekućine, kreme i masti;
  - (e) medicinski plinovi;
  - (f) stlačeni lijekovi u obliku aerosola za inhaliranje s odmjernim dozama.
5. Ispunjavanjem zahtjeva utvrđenih u ovoj Uredbi dokazuje se usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom za veterinarske lijekove, međutim mogu se primjenjivati i alternativni pristupi za zahtjeve iz ove Uredbe ako je valjano dokazano da se alternativnim pristupom mogu ostvariti isti ciljevi te da je zajamčena kakvoća, sigurnost i djelotvornost dotičnog veterinarskog lijeka i usklađenost s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet.

#### Članak 2.

#### **Definicije**

Za potrebe ove Uredbe primjenjuju se sljedeće definicije:

1. „farmaceutski sustav kakvoće” znači ukupnost mjera koje se provode u okviru proizvodnog procesa kako bi se osiguralo da kakvoća lijekova bude u skladu sa zahtjevima kakvoće za predviđenu upotrebu;
2. „upravljanje rizikom u kakvoći” znači sustavni postupak, koji se primjenjuje proaktivno i retroaktivno, za ocjenjivanje, kontrolu, priopćavanje i preispitivanje rizika za kakvoću veterinarskog lijeka tijekom cijelog životnog ciklusa proizvoda;
3. „mjesto proizvodnje” znači mjesto na kojem se obavlja bilo koja aktivnost za koju je potrebno odobrenje za proizvodnju u skladu s člankom 88. stavkom 1. Uredbe (EU) 2019/6;

4. „serija” znači definirana količina materijala ili proizvoda koji se podvrgavaju istom postupku ili postupcima tako da se može smatrati da je homogena. Za kontrolu gotovog proizvoda, serija veterinarskog lijeka znači sve jedinice farmaceutskog oblika koje su sastavljene od iste inicijalne mase materijala i podvrgnute jednoj seriji proizvodnih operacija ili jednoj sterilizacijskoj operaciji ili, u slučaju kontinuiranog proizvodnog procesa, sve jedinice proizvedene u danom vremenskom razdoblju. U slučaju kontinuirane proizvodnje serija odgovara definiranom dijelu proizvodnje koji se odlikuje očekivanom homogenošću;
5. „proizvod u bulku” znači svaki proizvod koji je prošao sve faze obrade osim konačnog pakiranja;
6. „međuproizvod” znači djelomično obrađeni materijal koji mora proći daljnje faze proizvodnje prije nego što postane proizvod u bulku;
7. „gotovi proizvod” znači veterinarski lijek koji je prošao sve faze proizvodnje, uključujući pakiranje u konačni spremnik;
8. „pakiranje” znači sve operacije, uključujući punjenje (osim sterilnog punjenja) i označivanje, kojima se mora podvrgnuti proizvod u bulku kako bi postao gotovi proizvod;
9. „materijal za pakiranje” znači svaki materijal koji se upotrebljava za pakiranje veterinarskog lijeka, osim vanjskog pakiranja koje se koristi za prijevoz ili isporuku. Materijal za pakiranje može se odnositi na unutarnje pakiranje ili vanjsko pakiranje;
10. „procesne kontrole” znači provjere koje se provode tijekom proizvodnje radi praćenja i, prema potrebi, prilagodbe procesa kako bi se zajamčilo da je proizvod u skladu s propisanim specifikacijama. Praćenje okoline i kontrola opreme sastavni su dio procesnih kontrola;
11. „kvalifikacija” znači postupak dokazivanja da su subjekti, prostori, oprema, pomoćni i drugi sustavi ili materijali prikladni za predviđenu zadaću i mogu proizvesti očekivane rezultate;
12. „validacija” znači postupak dokazivanja da su metoda ili proces prikladni za predviđenu namjenu;
13. „referentni uzorak” znači uzorak serije materijala korištenih u proizvodnji veterinarskog lijeka ili gotovog proizvoda, koji se čuva radi eventualno potrebne analize tijekom roka valjanosti dotične serije;
14. „zadržani uzorak” znači uzorak potpuno zapakiranog jediničnog pakiranja iz serije gotovog proizvoda koji se čuva u svrhu identifikacije;
15. „ponovna obrada” znači obrada cijele serije ili dijela serije proizvoda nezadovoljavajuće kakvoće iz određene faze proizvodnje tako da se jednom ili više dodatnih operacija može postići zadovoljavajuća kakvoća;
16. „prostor” znači zona. Skup prostorija unutar zgrade koje su povezane s proizvodnjom jednog ili više proizvoda i imaju zajedničku centralnu jedinicu za pripremu zraka smatra se jednim prostorom;
17. „čisti prostor” znači prostor koji je projektiran, održava se i kontrolira tako da se spriječi kontaminacija česticama i mikrobiološka kontaminacija;
18. „izolirani prostor” znači prostor koji je projektiran (uključujući pripremu zraka i filtraciju), održava se i kontrolira tako da se spriječi kontaminacija vanjske okoline biološkim i drugim agensima;
19. „odvojeni prostor” znači prostor unutar mjesta proizvodnje koji ima zasebni skladišni prostor, zasebni proizvodni pogon s odvojenim tehničkim sustavom (grijanje, ventilacija i klimatizacija), namjensku opremu rezerviranu isključivo za proizvodnju jedne vrste proizvoda sa specifičnim profilom rizika i ograničenjima kretanja osoblja i premještanja opreme;

20. „zračna komora” znači zatvoreni prostor s blokirajućim vratima izveden tako da omogućuje održavanje kontrole tlaka zraka između susjednih prostorija (u načelu s različitim standardima čistoće zraka). Svrha zračne komore je spriječiti prodiranje čestica i kontaminaciju mikroorganizmima iz slabije kontroliranog prostora. Prijenosni otvor ima isto značenje kao „zračna komora”, ali je obično manjih dimenzija;
21. „zatvoreni sustav” znači sustav koji je izveden i funkcionira tako da se spriječi izlaganje proizvoda ili materijala okolišu prostorije. Materijali se mogu uvoditi u zatvoreni sustav, ali se dodavanje mora provesti tako da se spriječi izlaganje proizvoda okolišu prostorije (npr. s pomoću sterilnih priključaka ili fuzijskih sustava). Ako je zatvoreni sustav potrebno otvoriti (npr. radi ugradnje filtra ili izvođenje spoja), prije korištenja u procesu mora se vratiti u zatvoreno stanje postupkom sanitizacije ili sterilizacije;
22. „unakrsna kontaminacija” znači kontaminacija materijala ili proizvoda drugim materijalom ili proizvodom;
23. „izolator” znači zatvoreno kućište koje se može podvrgnuti reproducibilnoj unutrašnjoj biološkoj dekontaminaciji, s unutrašnjom radnom zonom koja ispunjava uvjete klase A, koji omogućuje potpunu, kontinuiranu izolaciju njegove unutrašnjosti od vanjske okoline (npr. okolni zrak čiste prostorije i osoblje). Postoje dvije glavne vrste izolatora:
  - (a) zatvoreni sustavi izolatora, kod kojih je isključena vanjska kontaminacija unutrašnjosti izolatora tako što se materijal prenosi preko aseptičnog spoja na pomoćnu opremu umjesto upotrebe otvora prema okolnom prostoru. Zatvoreni sustavi ostaju zabrtvljeni tijekom svih operacija;
  - (b) otvoreni sustavi izolatora, koji su izvedeni tako da omogućuju kontinuirani ili polukontinuirani ulaz ili izlaz materijala tijekom operacija kroz jedan ili više otvora. Otvori su izvedeni (npr. s pomoću stalnog predtlaka) tako da isključuju unos vanjskih kontaminanta u izolator;
24. „kampanjska proizvodnja” znači uzastopna proizvodnja niza serija istog proizvoda u određenom vremenskom razdoblju, uz strogo pridržavanje propisanih mjera kontrole prije prelaska na drugi proizvod. U kampanjskoj proizvodnji se za različite proizvode može koristiti ista oprema pod uvjetom da se primjenjuju adekvatne mjere kontrole;
25. „aseptična obrada/proizvodnja” znači aktivnosti obrade ili proizvodnje koje se obavljaju u uvjetima kojima se sprečava kontaminacija;
26. „karantena” znači izolacija, fizički ili drugim djelotvornim sredstvima, materijala, međuproizvoda, proizvoda u bulku ili gotovih proizvoda dok se čeka odluka o njihovu puštanju ili odbijanju;
27. „usklađenje” znači usporedba, uzimajući u obzir uobičajeno odstupanje, teoretski i stvarno proizvedene ili korištene količine proizvoda ili materijala;
28. „*bracketing*” znači pristup kojim se ispituju ili validiraju samo ekstremne vrijednosti određenih unaprijed utvrđenih čimbenika. Taj pristup podrazumijeva da je validacija svih međurazina obuhvaćena ispitivanjima ili validacijom ekstremnih vrijednosti;
29. „*matrixing*” znači pristup u kojem se podskup ukupnog broja mogućih uzoraka za sve kombinacije čimbenika ispituje u određenoj vremenskoj točki, a drugi podskup uzoraka se ispituje za sve kombinacije čimbenika u sljedećoj vremenskoj točki. Za rezultate svakog podskupa uzoraka pretpostavlja se da su reprezentativni za sve uzorke u određenoj vremenskoj točki;
30. „potpis” znači potpis osobe koja je obavila određenu radnju ili pregled. Potpis može biti u obliku inicijala, vlastoručnog potpisa punim imenom i prezimenom, osobnog pečata ili naprednog elektroničkog potpisa kako je definiran člankom 3. stavkom 11. Uredbe (EU) br. 910/2014 Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(3)</sup>.

<sup>(3)</sup> Uredba (EU) br. 910/2014 Europskog parlamenta i Vijeća od 23. srpnja 2014. o elektroničkoj identifikaciji i uslugama povjerenja za elektroničke transakcije na unutarnjem tržištu i stavljanju izvan snage Direktive 1999/93/EZ (SL L 257, 28.8.2014., str. 73., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

**Članak 3.****Uloga nositelja odobrenja za stavljanje u promet u pogledu dobre proizvođačke prakse**

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora osigurati da su specifikacije i upute dostavljene proizvođaču u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet. O promjenama specifikacija ili uputa potrebnima radi usklađivanja s izmjenom uvjeta odobrenja za stavljanje u promet treba odmah obavijestiti proizvođača.
2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet proizvođaču odmah dostavlja sve informacije koje su relevantne za proizvodni proces te sve relevantne informacije koje mogu utjecati na kakvoću, sigurnost i djelotvornost veterinarskog lijeka. S druge strane, proizvođač obavješćuje nositelja odobrenja za stavljanje u promet o svim informacijama koje su prikupljene u kontekstu proizvodnih aktivnosti i koje su relevantne za kakvoću, sigurnost ili djelotvornost veterinarskog lijeka.
3. U slučaju kad su nositelj odobrenja za stavljanje u promet i proizvođač različiti subjekti, nositelj odobrenja za stavljanje u promet ocjenjuje rezultate provjere kakvoće proizvoda iz članka 6. i procjenjuje treba li provesti odgovarajuću mjeru.
4. Obveze nositelja odobrenja za stavljanje u promet i proizvođača te međusobne obveze utvrđuju se u pisanom obliku.

**POGLAVLJE II.****FARMACEUTSKI SUSTAV KAKVOĆE****Članak 4.****Provedba farmaceutskog sustava kakvoće**

1. Proizvođači uspostavljaju sveobuhvatan farmaceutski sustav kakvoće za osiguravanje kakvoće veterinarskih lijekova.
2. Usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom i uvjetima odobrenja za stavljanje u promet ključan je dio farmaceutskog sustava kakvoće.

**Članak 5.****Zahtjevi farmaceutskog sustava kakvoće**

1. Farmaceutski sustav kakvoće uspostavlja se na temelju sljedećih načela upravljanja rizicima:
  - (a) procjena rizika za kakvoću temelji se na znanstvenim spoznajama, iskustvu s procesom i u konačnici je povezana sa zaštitom korisnika i sigurnošću životinja koje se liječe;
  - (b) razina napora, formalnost i dokumentiranje postupka upravljanja rizikom u kakvoći razmjerni su razini rizika.
2. Premda se neki aspekti mogu primjenjivati na razini cijelog poduzeća, farmaceutski sustav kakvoće mora se osmisлити i provoditi na razini mjesta proizvodnje.
3. Pri osmišljavanju farmaceutskog sustava kakvoće ili izmjeni postojećeg u obzir se uzima veličina poduzeća i složenost relevantnih aktivnosti. Više rukovodstvo snosi krajnju odgovornost za osiguravanje djelotvornosti farmaceutskog sustava kakvoće i u tu svrhu osigurava dodjelu odgovarajućih resursa.
4. Farmaceutski sustav kakvoće propisno je dokumentiran i nadzire se njegova djelotvornost.

5. Farmaceutskim sustavom kakvoće osigurava se sljedeće:
- (a) zaposlen je dostatan broj adekvatno obučenog osoblja koje posjeduje potrebne kvalifikacije te postoji jasna podjela odgovornosti, uključujući rukovodeće odgovornosti;
  - (b) prostori i oprema prikladni su za predviđenu namjenu i pravilno se održavaju;
  - (c) postoji odgovarajući dokumentacijski sustav kojim se osigurava da su za materijale koji se koriste u proizvodnji veterinarskog lijeka, međuproizvoda, proizvoda u bulku i gotovog proizvoda utvrđene odgovarajuće specifikacije, da su postupci proizvodnje i kontrole kakvoće jasno definirani i da se vodi odgovarajuća evidencija;
  - (d) uspostavljeni su mehanizmi za odabir i praćenje dobavljača;
  - (e) proizvodni proces sustavno se preispituje kako bi se osiguralo da može dosljedno isporučivati proizvod tražene kakvoće u skladu s relevantnim specifikacijama i uvjetima odobrenja za stavljanje u promet;
  - (f) provode se odgovarajuće kontrole međuproizvoda i sve druge procesne kontrole i validacije;
  - (g) veterinarski lijekovi ne prodaju se i ne isporučuju prije nego što kvalificirana osoba potvrdi da je svaka proizvodna serija proizvedena i kontrolirana u skladu sa zahtjevima odobrenja za stavljanje u promet i u skladu s dobrom proizvođačkom praksom;
  - (h) rezultati praćenja proizvoda i procesa uzimaju se u obzir pri puštanju serije u promet te pri istrazi odstupanja;
  - (i) neispravnosti, odstupanja i drugi problemi s kakvoćom ili neuobičajeni događaji koji mogu utjecati na kakvoću veterinarskih lijekova što prije se identificiraju, istražuju se uzroci te se poduzimaju odgovarajuće korektivne i/ili preventivne mjere. Prati se i procjenjuje djelotvornost takvih mjera;
  - (j) uspostavljen je sustav za prospektivnu evaluaciju planiranih promjena i njihovo odobravanje prije provedbe, uzimajući u obzir primjenjive regulatorne zahtjeve, te za evaluaciju provedenih promjena (kontrola promjena);
  - (k) provode se postupci kako bi se osiguralo adekvatno upravljanje ugovornim aktivnostima;
  - (l) tijekom cijelog životnog ciklusa veterinarskog lijeka upravlja se znanjem o proizvodu i njegovoj proizvodnji, a posebno u kontekstu prijenosa aktivnosti i provedbe promjena proizvodnog procesa ili postupaka kontrole;
  - (m) uspostavljen je postupak samoinspekcije i/ili revizije kakvoće kojim se redovito ocjenjuje djelotvornost farmaceutskog sustava kakvoće.

#### Članak 6.

#### Provjere kakvoće proizvoda

1. Provjere kakvoće proizvoda provode se i dokumentiraju godišnje za svaki veterinarski lijek uzimajući u obzir prethodne provjere te obuhvaćaju barem provjeru sljedećih elemenata:
- (a) materijala koji se koriste u proizvodnom procesu, posebno onih iz novih izvora;
  - (b) sljedivosti lanca opskrbe djelatnim tvarima;
  - (c) kritičnih procesnih kontrola i rezultata gotovih proizvoda;
  - (d) svih serija koje nisu u skladu s utvrđenim specifikacijama i s tim povezanih istraga;
  - (e) znatnih odstupanja ili neusklađenosti, s tim povezanih istraga i djelotvornosti korektivnih i preventivnih mjera koje su na temelju njih poduzete;
  - (f) promjena proizvodnog procesa ili analitičkih metoda;
  - (g) izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet koje utječu na kakvoću, a koje su podnesene, odobrene ili odbijene, te provjeru obveza nakon stavljanja u promet koje utječu na kakvoću, uključujući one relevantne za veterinarske lijekove namijenjene samo za izvoz;

- (h) rezultata programa praćenja stabilnosti i svih negativnih trendova;
  - (i) vraćanja, reklamacija i povlačenja iz prometa povezanih s kakvoćom te istraga koje su u datom trenutku provedene;
  - (j) adekvatnosti eventualnih prethodnih korektivnih mjera u pogledu proizvoda, procesa ili opreme;
  - (k) kvalifikacijskog statusa relevantne opreme i pomoćnih sustava, kao što su sustav grijanja, ventilacije i klimatizacije, voda ili komprimirani plinovi;
  - (l) svih ugovornih aranžmana za ugovorne aktivnosti kako bi se osiguralo da su ažurirani.
2. Utvrđuju se postupci za provedbu i ocjenjivanje provjera kakvoće proizvoda, a njihova se djelotvornost provjerava tijekom samoinspekcija iz članka 7. Provjere kakvoće proizvoda mogu se grupirati prema vrsti proizvoda (npr. kruti farmaceutski oblici, tekući farmaceutski oblici, sterilni proizvodi), ako je to znanstveno opravdano.
3. Ocjenjuju se rezultati provjere kakvoće proizvoda te se procjenjuje jesu li potrebne korektivne i/ili preventivne mjere ili ponovna validacija. Ako je primjereno, razmatraju se mogućnosti za poboljšanje kakvoće.

#### Članak 7.

##### **Samoinspekcije**

1. Provode se samoinspekcije radi praćenja provedbe zahtjeva u pogledu osoblja, prostora, opreme, dokumentiranja, proizvodnje, kontrole kakvoće, puštanja serije u promet i postupaka za postupanje s reklamacijama u vezi s kakvoćom i povlačenjima serije iz prometa u cilju provjere njihove prikladnosti kako bi se osiguralo da veterinarski lijekovi udovoljavaju propisanim standardima kakvoće i da su u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet i dobrom proizvođačkom praksom.
2. Samoinspekcije u unaprijed utvrđenim vremenskim razmacima provode osobe koje nisu uključene u aktivnosti obuhvaćene revizijom.
3. Samoinspekcije se evidentiraju. Izvješća sadržavaju iznesena zapažanja i, prema potrebi, prijedloge korektivnih mjera. Poduzete mjere također se evidentiraju.

#### Članak 8.

##### **Preispitivanje koje provodi rukovodstvo**

Provodi se periodičko preispitivanje funkcioniranja farmaceutskog sustava kakvoće uz sudjelovanje višeg rukovodstva kako bi se utvrdile mogućnosti za poboljšanje veterinarskih lijekova, proizvodnog procesa i samog sustava.

#### POGLAVLJE III.

##### **OSOBLJE**

#### Članak 9.

##### **Opći zahtjevi za osoblje**

1. Na svakom mjestu proizvodnje postoji dovoljan broj osoblja s potrebnim kvalifikacijama i praktičnim iskustvom s obzirom na predviđene operacije. Individualne odgovornosti osoblja jasno su utvrđene.
2. Ključno osoblje, uključujući kvalificirane osobe iz članka 97. Uredbe (EU) 2019/6, rukovoditelja proizvodnje, rukovoditelja kontrole kakvoće i, ako je primjenjivo, rukovoditelja osiguravanja kakvoće ili rukovoditelja odjela za kakvoću imenuje više rukovodstvo. Tom osoblju su na raspolaganju dostatna sredstva kako bi moglo ispunjavati svoje dužnosti.

3. Dužnosti ključnog osoblja jasno su definirane u opisu radnog mjesta. Hijerarhijski odnosi utvrđuju se u organizacijskoj shemi. Ne smije biti praznina ni neobjašnjenih preklapanja. Rukovoditelj proizvodnje preuzima odgovornost za aktivnosti utvrđene u poglavlju VI. te za izobrazbu osoblja i kvalifikaciju i održavanje opreme i prostora koji se koriste za proizvodnju. Rukovoditelj kontrole kakvoće odgovoran je za operacije kontrole kakvoće utvrđene u poglavlju VII. te za izobrazbu osoblja.

4. Rukovoditelj proizvodnje i rukovoditelj kontrole kakvoće neovisni su jedan o drugom. U velikim organizacijama možda će biti potrebno delegirati neke od njihovih zadaća. Međutim, takvo delegiranje zadaća ne podrazumijeva delegiranje odgovornosti. Osim toga, ovisno o veličini i organizacijskoj strukturi poduzeća može se imenovati zasebni rukovoditelj osiguravanja kakvoće ili rukovoditelj odjela za kakvoću. U tom slučaju odgovornosti rukovoditelja proizvodnje i rukovoditelja kontrole kakvoće mogu se dijeliti s rukovoditeljem osiguravanja kakvoće ili rukovoditeljem odjela za kakvoću.

5. Savjetnici imaju adekvatno obrazovanje, izobrazbu i iskustvo za pružanje savjeta o pitanjima za koja su angažirani. Vodi se evidencija o kvalifikacijama i vrsti usluga koje pružaju savjetnici.

#### *Članak 10.*

#### **Izobrazba**

1. Sve osoblje prolazi početnu i trajnu izobrazbu relevantnu za zadatke koji su mu dodijeljeni. Za osoblje koje zbog svojih radnih obveza ulazi u proizvodni i skladišni prostor ili kontrolne laboratorije te drugo osoblje čije aktivnosti mogu utjecati na kakvoću proizvoda osigurava se izobrazba o farmaceutskom sustavu kakvoće i dobroj proizvođačkoj praksi. Osoblje koje radi u prostorima u kojima postoji opasnost od kontaminacije, npr. u čistim prostorima ili prostorima u kojima se rukuje s visokoaktivnim, toksičnim, zaraznim ili senzibilizirajućim materijalima, mora proći posebnu izobrazbu. Izobrazba obuhvaća i programe higijene iz članka 11.

2. Periodično se ocjenjuje djelotvornost izobrazbe u praksi. Vodi se evidencija o izobrazbi.

#### *Članak 11.*

#### **Higijena**

1. Utvrđuju se detaljni programi higijene u skladu s različitim potrebama unutar mjesta proizvodnje. Takvi programi obuhvaćaju postupke povezane sa zdravljem, higijenskom praksom i odjećom osoblja. Posebna se pozornost posvećuje higijenskim mjerama potrebnima za proizvodnju sterilnih i bioloških pripravaka. Sve osobe koje ulaze u prostor u kojem se odvija proizvodnja i kontrola strogo slijede higijenske postupke.

2. Osoblju se nudi liječnički pregled nakon zapošljavanja te praćenje zdravstvenog stanja u skladu s rizicima povezanim s posebnim svojstvima proizvoda koji se proizvodi te u skladu sa zadacima koje osoblje obavlja. Osoblje se potiče da proizvođaču prijavi zdravstvena stanja koja mogu imati utjecaj na kakvoću proizvoda.

3. U mjeri u kojoj je to moguće, osobe koje boluju od zarazne bolesti ili imaju otvorene rane na izloženim dijelovima tijela ne smiju sudjelovati u proizvodnji veterinarskih lijekova.

4. Sve osobe koje ulaze u proizvodni prostor nose zaštitnu odjeću prikladnu za operacije koje se izvode i prema potrebi je mijenjaju. Vrsta i kvaliteta odjeće odgovara proizvodnom procesu i klasi radnog prostora. Zaštitnu odjeću treba nositi tako da se radnik i proizvod zaštite od rizika od kontaminacije.

5. Izbjegava se izravan kontakt ruku osoblja s nepakiranim proizvodom i dijelovima opreme koji dolaze u kontakt s proizvodom.

6. U proizvodnom i skladišnom prostoru zabranjeno je jesti, piti, žvakati i pušiti te držati hranu, piće, pribor za pušenje ili lijekove za osobnu upotrebu. Zabranjena je i svaka nehigijenska praksa u proizvodnom prostoru ili drugim prostorima u kojima bi takva praksa mogla negativno utjecati na proizvod.

7. Posjetitelji ili neosposobljeno osoblje u pravilu se ne smiju uvoditi u proizvodni prostor ili prostor kontrole kakvoće. Ako je njihov ulazak neizbježan, posjetiteljima ili neosposobljenom osoblju unaprijed se daju informacije, posebno o osobnoj higijeni i propisanoj zaštitnoj odjeći, te ih se pomno nadzire.

#### POGLAVLJE IV.

### PROSTORI I OPREMA

#### Članak 12.

#### Opći zahtjevi za prostore

1. Prostori koji se koriste za proizvodnju ili uvoz veterinarskih lijekova moraju biti prikladni za predviđene operacije. Posebice, prostori se moraju projektirati ili prilagoditi, opremiti, koristiti, čistiti i održavati tako da se mogućnost vanjske i unakrsne kontaminacije, rizik od pogrešaka i svi negativni učinci na kakvoću proizvoda svedu na najmanju moguću mjeru.
2. Prostori su projektirani i opremljeni tako da pružaju maksimalnu zaštitu od ulaska insekata i drugih životinja. Provode se mjere za onemogućavanje ulaska neovlaštenih osoba.
3. Osoblje ne smije prolaziti kroz prostore u kojima se odvija proizvodnja, skladištenje i kontrola kakvoće ako ne radi u tim prostorima.

#### Članak 13.

#### Proizvodni prostor

1. Prostori moraju biti odgovarajuće projektirani i koristiti se tako da se spriječi unakrsna kontaminacija. Mjere za sprečavanje unakrsne kontaminacije moraju biti razmjerne rizicima. Za procjenu i kontrolu rizika primjenjuju se načela upravljanja rizikom u kakvoći.
2. Ovisno o razini rizika i na temelju rezultata procjene u okviru upravljanja rizikom u kakvoći, za određeni proizvod ili skupinu proizvoda može biti potrebno koristiti namjenske prostore i opremu za operacije proizvodnje ili pakiranja. Ako se rizik ne može adekvatno kontrolirati operativnim ili tehničkim mjerama, potrebni su namjenski prostori.
3. Raspored prostora mora biti takav da se proizvodnja može odvijati u prostorima koji su logično povezani u skladu sa slijedom operacija i potrebnom razinom čistoće.
4. Raspored radnog prostora i prostora za skladišnje tijekom procesa mora biti adekvatan kako bi se smanjio rizik zamjene različitih proizvoda ili njihovih komponenti, spriječila unakrsna kontaminacija i rizik od propusta ili pogrešne primjene bilo koje faze proizvodnje ili kontrole sveo na najmanju moguću mjeru.
5. U slučajevima kad su materijali koji se koriste u proizvodnji veterinarskog lijeka, međuproizvoda ili proizvoda u bulku izloženi okolini, unutarnje površine (zidovi, podovi i stropovi) trebaju biti glatke, bez pukotina i otvorenih spojeva, ne smiju otpuštati čestice i moraju omogućiti jednostavno i djelotvorno čišćenje i, prema potrebi, dezinfekciju.

6. Cijevi, rasvjeta, ventilacija i druge instalacije moraju biti projektirani i smješteni tako da se spriječi stvaranje udubljenja koja se teško čiste. Ako je to moguće, za potrebe održavanja treba biti moguć pristup navedenim instalacijama s vanjske strane proizvodnog prostora.
7. Odvodi moraju biti odgovarajućih dimenzija s ugrađenim sifonom. Otvorene kanale treba izbjegavati kad god je to moguće, a ako su nužni, moraju biti plitki kako bi se olakšalo čišćenje i dezinfekcija.
8. Proizvodni prostor mora imati djelotvornu ventilaciju s opremom za kontrolu protoka zraka (uključujući kontrolu temperature i, kad je to potrebno, vlage i filtracije) adekvatnu za proizvode kojima se rukuje, za operacije koje se u prostoru izvode i za vanjski okoliš.
9. U slučajevima kad dolazi do stvaranja prašine, na primjer prilikom uzorkovanja, vaganja, miješanja, proizvodnih operacija ili pakiranja suhih proizvoda, moraju se poduzeti posebne mjere kako bi se spriječila unakrsna kontaminacija i olakšalo čišćenje.

#### Članak 14.

##### Prostor kontrole kakvoće

1. Prostor kontrole kakvoće u pravilu mora biti odvojen od proizvodnog prostora. Laboratoriji za kontrolu bioloških i mikrobioloških proizvoda i radioizotopa također moraju biti međusobno odvojeni. Međutim, procesne kontrole mogu se obavljati unutar proizvodnog prostora pod uvjetom da ne predstavljaju rizik za proizvode.
2. Prostor kontrole kakvoće mora biti projektiran u skladu s operacijama koje će se u njemu obavljati. Mora se osigurati dovoljno prostora kako bi se spriječila zamjena i unakrsna kontaminacija tijekom ispitivanja. Mora se osigurati adekvatan prostor za čuvanje uzoraka i evidencije. Mogu biti potrebne i odvojene prostorije za zaštitu osjetljivih instrumenata od vibracija, električne interferencije, vlage ili drugih uvjeta koji mogu negativno utjecati na njihov rad.
3. U prostoru kontrole kakvoće u kojem se rukuje opasnim tvarima, kao što su biološki uzorci, moraju se poduzeti posebne mjere opreza.

#### Članak 15.

##### Skladišni prostor

1. Skladišni prostor mora biti dostatan za pregledno skladištenje raznih kategorija materijala i proizvoda, uključujući proizvode u karanteni, te proizvoda koji su pušteni u promet, odbijeni, vraćeni ili povučeni iz prometa.
2. Na mjestima zaprimanja i otpreme materijali i proizvodi moraju biti zaštićeni od vremenskih uvjeta. Prostor za prijem mora biti izveden i opremljen tako da se spremnici s ulaznim materijalima prema potrebi mogu očistiti prije skladištenja.
3. Materijali ili proizvodi koji predstavljaju specifični rizik moraju se skladištiti u sigurnom i zaštićenom prostoru.
4. Ako se karantenski status osigurava skladištenjem u zasebnom prostoru, taj prostor mora biti jasno označen, a pristup ograničen na ovlašteno osoblje. Svaki sustav koji zamjenjuje fizičku karantenu mora pružati istovrijedan stupanj sigurnosti.
5. Osiguravaju se zasebni prostori za skladištenje odbijenih, povučenih ili vraćenih materijala ili proizvoda. Ako se uzorkovanje obavlja u skladišnom prostoru, treba ga provoditi tako da se spriječi kontaminacija ili unakrsna kontaminacija.

#### Članak 16.

##### Pomoćni prostori

1. Prostorije za odmor i jelo moraju biti odvojene od proizvodnih i skladišnih prostora i prostora za kontrolu kakvoće. Toaleti ne smiju biti izravno povezani s proizvodnim ili skladišnim prostorima ili prostorom za kontrolu kakvoće.

2. Radionice za održavanje, koliko je to moguće, moraju biti odvojene od proizvodnih prostora. Kad se dijelovi i alat skladište u proizvodnom prostoru, moraju se čuvati u za to predviđenim prostorijama ili ormarima.
3. Životinje se moraju držati u odvojenim prostorima, sa zasebnim ulazom i sustavom za pripremu zraka.

#### Članak 17.

##### Kontrole temperature i okoline

1. Uvjeti osvjetljenja, temperature, vlažnosti i ventilacije moraju biti adekvatni i ne smiju posredno ili neposredno negativno utjecati na veterinarske lijekove tijekom njihove proizvodnje i skladištenja ili na rad opreme. Ako su potrebni posebni uvjeti (npr. temperatura, vlažnost), moraju se specificirati i pratiti.
2. Na mjestu proizvodnje primjenjuju se odgovarajuće mjere za praćenje ključnih parametara okoline.

#### Članak 18.

##### Oprema

1. Oprema koja se koristi u operacijama proizvodnje ili kontrole mora biti prikladna za predviđenu namjenu i ne smije predstavljati opasnost za proizvod. Dijelovi proizvodne opreme koji dolaze u dodir s proizvodom ne smiju imati neželjena reaktivna, aditivna, adsorptivna ili apsorptivna svojstva koja mogu utjecati na kakvoću proizvoda.
2. Oprema koja je kritična za kakvoću proizvoda treba biti na odgovarajući način kvalificirana.
3. Vage i mjerna oprema moraju biti odgovarajućeg mjernog područja i preciznosti kako bi se zajamčila točnost vaganja.
4. Oprema se mora koristiti i održavati tako da se rizik od nastanka pogreške svede na najmanju moguću mjeru i spriječi kontaminacija, unakrsna kontaminacija i općenito svaki negativan utjecaj na kakvoću proizvoda.
5. Opremu prema potrebi treba umjeriti, pregledati ili provjeriti u utvrđenim vremenskim razmacima kako bi se zajamčio adekvatan rad. U slučaju računalnih sustava provjere moraju uključivati procjenu sposobnosti sustava da osigura cjelovitost podataka. O tim se provjerama mora voditi odgovarajuća evidencija. Dodatni zahtjevi u vezi s upotrebom računalnih sustava utvrđeni su u Prilogu IV.
6. Opremu treba adekvatno čistiti kako bi se spriječio rizik od kontaminacije proizvoda. Treba utvrditi postupke čišćenja ili dekontaminacije u pisanom obliku, pritom osiguravajući da oprema za čišćenje ne postane izvor kontaminacije. Oprema se mora skladištiti samo u čistom i suhom stanju.
7. Lokacija i ugradnja opreme mora biti adekvatna kako bi se rizik od pogrešaka ili kontaminacije sveo na najmanju moguću mjeru. U pravilu se oprema, uključujući laboratorijsku opremu, ne smije premještati iz jednog visokorizičnog prostora u drugi visokorizični prostor. Ako se oprema premješta iz jednog u drugi visokorizični prostor, moraju se primijeniti odgovarajuće mjere za sprečavanje rizika od unakrsne kontaminacije. Ako je to primjereno, treba preispitati i kvalifikacijski status premještene opreme.
8. Na fiksnim cijevima mora biti jasno označen sadržaj i, ako je primjenjivo, smjer toka.
9. Voda za farmaceutsku upotrebu i, prema potrebi, druge cijevi za vodu moraju se sanitizirati u skladu s pisanim postupcima u kojima u detaljno navedene granične vrijednosti za mikrobiološku kontaminaciju i mjere koje treba poduzeti.
10. Neispravnu opremu treba ukloniti iz proizvodnog prostora i prostora za kontrolu kakvoće, ili, ako uklanjanje nije moguće, jasno je označiti kao neispravnu.

**Članak 19.****Kvalifikacija prostora i opreme**

1. Prostori i oprema koji se koriste u proizvodnji veterinarskih lijekova, uključujući pomoćne i druge sustave, moraju se na odgovarajući način kvalificirati kako bi se osiguralo da su adekvatni za predviđene operacije. Kvalifikacija se provodi u skladu sa zahtjevima utvrđenima u Prilogu V.
2. Odluke o području i opsegu kvalifikacije moraju se temeljiti na procjeni rizika, koja se mora dokumentirati.
3. Prije početka proizvodnje nove vrste veterinarskog lijeka u prostorima koji su već kvalificirani, proizvođač procjenjuje je li potrebno provesti rekvalifikaciju uzimajući u obzir specifične rizike i osobine novog proizvodnog procesa ili novog proizvoda.
4. Prostori i oprema se u odgovarajućim vremenskim razmacima ponovno procjenjuju kako bi se potvrdilo da su i dalje prikladni za predviđene operacije.

**POGLAVLJE V.****DOKUMENTACIJA****Članak 20.****Dokumentacijski sustav**

1. Uspostavlja se i vodi dokumentacijski sustav koji je prikladan za postizanje ciljeva farmaceutskog sustava kakvoće.
2. Dokumentacijski sustav cjelovito obuhvaća upute i specifikacije te drugu dokumentaciju relevantnu za farmaceutski sustav kakvoće i osigurava vođenje evidencije o aktivnostima koje mogu izravno ili neizravno utjecati na kakvoću veterinarskih lijekova.
3. Sadržaj dokumentacije mora biti nedvosmislen i ažuran.
4. Dokumentacija se može čuvati u različitim oblicima, a zahtjevi iz ovog poglavlja primjenjuju se neovisno o obliku. Ako se koriste elektronički sustavi, fotografski mediji, videozapisi ili drugi sustavi za obradu podataka, relevantne sustave najprije treba validirati kako bi se osiguralo da su ti sustavi prikladni za pravilnu pohranu podataka tijekom propisanog razdoblja pohrane.

**Članak 21.****Specifikacije i upute**

1. Specifikacije i upute moraju biti pregledno organizirane i jasno sastavljene.
2. Specifikacije za materijale koji se koriste u proizvodnji veterinarskih lijekova i specifikacije za gotove proizvode te upute za proizvodnju moraju biti adekvatne kako bi se osigurala usklađenost s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet i potrebnom razinom kakvoće. Posebno se mora dokumentirati sljedeće:
  - (a) specifikacije za djelatne tvari i druge tvari koje se koriste u proizvodnji veterinarskog lijeka te za materijale unutarnjeg pakiranja, uključujući sljedeće:
    - opis djelatnih tvari ili drugih korištenih tvari, uključujući sve relevantne informacije koje su potrebne da bi se izbjegao rizik od pogreške (npr. upotreba internih oznaka) te identifikaciju odobrenih dobavljača. Ako je relevantno, treba navesti upućivanje na farmakopejsku monografiju,

- zahtjeve kakvoće i kvantitativne zahtjeve te kriterije prihvatljivosti, prema potrebi,
  - upute za uzorkovanje i ispitivanje, prema potrebi,
  - uvjete skladištenja i, prema potrebi, sve posebne mjere opreza pri rukovanju,
  - maksimalno razdoblje skladištenja;
- (b) specifikacije za međuproizvode i proizvode u bulku, uključujući kriterije za puštanje u promet i maksimalno razdoblje skladištenja, za kritične faze te pri nabavi i otpremi tih proizvoda;
- (c) specifikacije za gotove proizvode, posebno:
- naziv ili identifikacija proizvoda i, ako je primjenjivo, referentna oznaka,
  - opis farmaceutskog oblika i pakiranja,
  - upute za uzorkovanje i ispitivanje,
  - kvalitativni i kvantitativni zahtjevi s granicama prihvatljivosti,
  - uvjeti skladištenja i, prema potrebi, sve posebne mjere opreza pri rukovanju,
  - rok valjanosti;
- (d) upute za proizvodnju (uključujući opis osnovne opreme koja će se koristiti) i procesne kontrole, uključujući sljedeće:
- naziv proizvoda te referentnu oznaku proizvoda koja se odnosi na njegovu specifikaciju,
  - opis farmaceutskog oblika, jačine proizvoda i veličine serije,
  - popis svih materijala koji će se koristiti i relevantnu količinu svakog materijala,
  - očekivani konačni prinos s prihvatljivim graničnim vrijednostima i, ako je primjenjivo, relevantne prinose u međufazama,
  - mjesto na kojem bi se trebala provesti relevantna faza i osnovna oprema koja će se koristiti,
  - opis ili upućivanje na metode koje će se primjenjivati za pripremu kritične opreme (npr. čišćenje, sklapanje, umjeravanje, sterilizacija),
  - detaljan opis koraka koje treba slijediti (npr. provjera da na opremi i radnoj stanici nema prethodnih proizvoda, provjere materijala, predobrade, redoslijed dodavanja materijala, kritični procesni parametri kao što su vrijeme, temperatura itd.),
  - upute za sve procesne kontrole te njihove granične vrijednosti,
  - ako je potrebno, zahtjeve za skladištenje proizvoda u bulku, uključujući spremnik, označivanje i, prema potrebi, posebne uvjete skladištenja,
  - sve posebne mjere opreza koje treba slijediti;
- (e) upute za pakiranje za svaki veterinarski lijek i veličinu pakiranja, uključujući:
- naziv proizvoda i broj serije proizvoda u bulku i gotovog proizvoda,
  - opis njegova farmaceutskog oblika i jačine ako je primjenjivo,
  - veličinu pakiranja izraženu brojem, masom ili zapreminom proizvoda u konačnom spremniku,
  - cjelovit popis svih potrebnih materijala za pakiranje, uključujući količine, veličine i vrste, s oznakom ili referentnim brojem koji se odnosi na specifikaciju svakog materijala za pakiranje,

- relevantne upute s navedenom opremom koja će se koristiti i relevantne mjere opreza, uključujući potrebu pomnog pregleda prostora i opreme kako bi se osiguralo da je linija ispražnjena prije početka operacija,
- pojedinosti o procesnim kontrolama s uputama za uzorkovanje i granicama prihvatljivosti.

3. Dokumente koji sadržavaju specifikacije i upute, uključujući sve njihove izmjene, treba odobriti, potpisati i datirati ovlaštena osoba te se mora utvrditi datum početka njihove primjene. Moraju se poduzeti mjere kako bi se osiguralo da se koristi samo aktualna verzija dokumenata.

#### Članak 22.

#### Evidencija

1. Vodi se odgovarajuća evidencija kako bi se omogućilo praćenje cjelokupnih povijesnih podataka serije. Dokumentira se barem sljedeće:

(a) evidencija o prijemu za svaku isporuku materijala koji se koriste u proizvodnji veterinarskih lijekova, uključujući proizvode u bulku, međuproizvode i materijale za pakiranje. Evidencija o prijemu mora sadržavati:

- naziv materijala na dostavnici i spremnicima te interni naziv ili oznaku, ako je primjereno,
- ime dobavljača i proizvođača,
- dobavljačev broj serije ili referentni broj,
- ukupnu količinu i broj primljenih spremnika,
- datum prijema,
- broj serije dodijeljen nakon prijema,
- sve relevantne primjedbe;

(b) evidencija o proizvodnji serije koja sadržava sljedeće informacije:

- naziv proizvoda i broj serije,
- datume i vrijeme početka, kritičnih međufaza i završetka proizvodnje,
- broj serije ili broj analitičke kontrole i stvarno izvagane količine svakog korištenog materijala,
- identifikaciju (npr. inicijalima ili drugim prikladnim sustavom) operatera koji je obavio svaki važni korak i, prema potrebi, osobe koja je provjerila te operacije,
- evidenciju o procesnim kontrolama i inicijale operatera koji je obavio kontrole,
- pojedinosti o provedenim proizvodnim operacijama i identifikaciju korištene glavne opreme,
- prinos proizvoda u relevantnim fazama proizvodnje,
- napomene o svim problemima ili neuobičajenim događajima koji mogu utjecati na kakvoću proizvoda, uključujući relevantne pojedinosti, uz potpisano odobrenje za svako odstupanje od uputa za proizvodnju,
- odobrenje evidencije o proizvodnji serije od strane osobe odgovorne za proizvodne operacije.

Ako se validirani proces kontinuirano prati i kontrolira, evidencija o proizvodnji serije može se ograničiti na automatski generirana izvješća sa sažecima o usklađenosti i izvješća o iznimkama ili podacima koji nisu u skladu sa specifikacijom.

- (c) evidencija o pakiranju serije koja sadržava sljedeće informacije:
- naziv proizvoda i broj serije,
  - datum i vrijeme operacija pakiranja,
  - identifikaciju (npr. inicijalima ili drugim prikladnim sustavom) operatera koji je obavio svaki važni korak i, prema potrebi, osobe koja je provjerila te operacije,
  - evidenciju provjera usklađenosti s uputama za pakiranje, uključujući rezultate procesnih kontrola,
  - pojedinosti o provedenim operacijama pakiranja i identifikaciju korištene glavne opreme i linija za pakiranje,
  - kad god je to moguće, uzorke korištenih tiskanih materijala za pakiranje, uključujući označivanje serije, rok valjanosti i sve dodatne nadtiske,
  - napomene o svim problemima ili neuobičajenim događajima koji mogu utjecati na kakvoću proizvoda, uključujući pojedinosti, uz potpisano odobrenje za svako odstupanje od uputa za pakiranje,
  - količine i referentni broj ili identifikaciju svih tiskanih materijala za pakiranje i proizvoda u bulku koji su izdani, upotrijebljeni, uništeni ili vraćeni u zalihe te količine dobivenog proizvoda, kako bi se omogućilo adekvatno usklađenje. Te se informacije mogu izostaviti ako se provode elektroničke kontrole,
  - odobrenje evidencije o pakiranju serije od strane osobe odgovorne za operacije pakiranja.
2. Evidencija se sastavlja ili dovršava u trenutku poduzimanja svake radnje i tako da sve bitne aktivnosti povezane s proizvodnjom veterinarskih lijekova budu sljedive.
3. Vode se dnevni o važnim ili kritičnim analitičkim ispitivanjima, proizvodnoj opremi i prostorima u kojima je proizvod proizveden. Dnevni se koriste za bilježenje kronološkim redoslijedom, prema potrebi, svake upotrebe prostora, opreme ili metode, postupaka umjeravanja, održavanja, čišćenja ili popravka, uključujući datume i identitet osoba koje su obavile takve postupke.
4. Na temelju relevantne evidencije procjenjuje se prikladnost za potvrđivanje i puštanje pojedine serije u promet.

#### Članak 23.

#### Ostala dokumentacija

1. Politike i postupci koji se primjenjuju za zaštitu kakvoće proizvoda propisno se dokumentiraju, uključujući sljedeće:
- (a) izobrazbu;
  - (b) validaciju proizvodnog procesa i relevantnih analitičkih metoda;
  - (c) kvalifikaciju prostora i opreme (uključujući pomoćne i druge sustave);
  - (d) postupke ili upute za rukovanje materijalima i proizvodima;
  - (e) postupke puštanja i odbijanja materijala i proizvoda;
  - (f) postupke čišćenja i njihovu validaciju, koji moraju biti u skladu sa zahtjevima utvrđenima u Prilogu V.;
  - (g) postupke povezane s kontrolom kakvoće;
  - (h) održavanje i umjeravanje opreme;

- (i) praćenje okoline;
  - (j) istrage odstupanja i neusklađenosti;
  - (k) postupke za postupanje s reklamacijama povezanim s kakvoćom i povlačenjem ili vraćanjem proizvoda;
  - (l) postupke za postupanje s promjenama proizvodnog procesa (kontrola promjena);
  - (m) interne revizije i revizije dobavljača i podugovaratelja;
  - (n) prijenos tehnologije, ako je primjenjivo.
2. Za glavnu proizvodnu i ispitnu opremu dostupni su jasni operativni postupci.
3. Za svako mjesto proizvodnje na kojem se obavlja proizvodnja veterinarskih lijekova izrađuje se glavni spis mjesta proizvodnje koji sadržava općeniti opis njegovih prostora, aktivnosti koje se u njemu odvijaju te sustava kakvoće koji se provodi. Predložak je utvrđen u Prilogu VI.

#### Članak 24.

##### Razdoblja čuvanja

1. Dokumentacija o seriji čuva se godinu dana nakon isteka roka valjanosti serije na koju se dokumentacija odnosi ili najmanje pet godina nakon što kvalificirana osoba potvrdi seriju, ovisno o tome koje je razdoblje duže.
2. Kritična dokumentacija kojom se potkrepljuju informacije iz odobrenja za stavljanje u promet čuva se dok je odobrenje na snazi, uključujući relevantne neobrađene podatke kao što su podaci koji se odnose na validaciju ili stabilnost. Može se smatrati prihvatljivim arhiviranje određene dokumentacije, kao što su neobrađeni podaci na kojima se temelje izvješća o validaciji ili stabilnosti, ako su podaci u potpunosti zamijenjeni novim podacima. Obrazloženje o tome se dokumentira i u njemu se u obzir uzimaju zahtjevi u pogledu čuvanja dokumentacije o seriji. U slučaju podataka o validaciji procesa, prateći neobrađeni podaci čuvaju se najmanje jednako dugo kao evidencija za sve serije koje su puštene u promet na temelju tog postupka validacije.
3. Za druge vrste dokumentacije razdoblje čuvanja ovisi o poslovnoj djelatnosti na koju se dokumentacija odnosi.

#### Članak 25.

##### Cjelovitost podataka

1. Moraju se provoditi odgovarajuće mjere kako bi se osigurala cjelovitost podataka od trenutka njihova generiranja i tijekom relevantnog razdoblja čuvanja, uključujući:
- (a) provedbu mjera za zaštitu podataka od slučajnog gubitka ili oštećenja prikladnim metodama kao što je kopiranje ili izrada sigurnosnih kopija i pohranjivanje na drugi sustav za pohranu podataka;
  - (b) provedbu mjera za zaštitu podataka od neovlaštenog mijenjanja ili manipuliranja. U slučaju računalnih sustava moraju se uspostaviti odgovarajuće kontrole kako bi se pristup ograničio na ovlaštene osobe, na primjer upotreba ključeva, propusnica, osobnih šifri s lozinkama, biometrijskih podataka ili ograničenje pristupa računalnoj opremi i prostorima za pohranu podataka. Vrsta sigurnosnih kontrola prilagođava se kritičnosti računalnog sustava;
  - (c) provedbu mjera kojima se osigurava točnost, potpunost, dostupnost i čitljivost dokumenata tijekom cijelog razdoblja čuvanja. Ručno uneseni podaci moraju biti jasni, čitljivi i neizbrisivi.

Provedene mjere moraju biti razmjerne rizicima i kritičnosti podataka.

2. Izdavanje, revizija, zamjena i povlačenje svih dokumenata kontrolira se vođenjem evidencije o svim revizijama (povijest revizija).
3. Sve izmjene unosa u dokumentu moraju biti potpisane i datirane. Izmjene moraju biti takve da je moguće pročitati izvorne informacije. Prema potrebi se mora evidentirati razlog izmjene.

## POGLAVLJE VI.

## PROIZVODNJA

## Članak 26.

**Opći zahtjevi za proizvodnju**

1. Proizvodne operacije (uključujući operacije pakiranja) i kontrole moraju se provoditi u skladu s jasno definiranim postupcima koji su osmišljeni tako da se osigura kakvoća proizvoda i usklađenost sa zahtjevima utvrđenima u relevantnom odobrenju za proizvodnju i odobrenju za stavljanje u promet.
2. Faze proizvodnje koje mogu utjecati na kakvoću ili reproducibilnost proizvodnje, uključujući znatne promjene proizvodnje, moraju se validirati. Validaciju periodično treba ponoviti kako bi se osiguralo da proizvodni procesi i dalje omogućuju postizanje željenih rezultata. Validacija procesa provodi se u skladu sa zahtjevima utvrđenima u Prilogu V.
3. Proizvodni procesi propisno se dokumentiraju i redovito preispituju te prema potrebi poboljšavaju. Prije provedbe bilo kakvih promjena u obzir se uzima utjecaj promjena proizvodnog procesa na kakvoću gotovog proizvoda te u pogledu potrebe osiguravanja dosljedne proizvodnje. Ne smiju se provoditi nikakve promjene specifikacija i procesa opisanih u dokumentaciji odobrenja za stavljanje u promet prije nego što nadležna tijela izdaju relevantno odobrenje, uz iznimku promjena koje ne zahtijevaju ocjenjivanje u skladu s člankom 61. Uredbe (EU) 2019/6.
4. Dostupna su odgovarajuća i dostatna sredstva za provođenje procesnih kontrola.
5. Izbjegavaju se sva odstupanja od uputa ili postupaka u mjeri u kojoj je to moguće. Ako dođe do odstupanja, mora ga u pisanom obliku odobriti odgovorna osoba nakon što procijeni njegov učinak na kakvoću, sigurnost i djelotvornost, prema potrebi uz sudjelovanje kvalificirane osobe. Odstupanja se moraju istražiti kako bi se utvrdio njihov temeljni uzrok i prema potrebi provele korektivne i preventivne mjere.
6. Proizvođač mora obavijestiti nositelja odobrenja za stavljanje u promet o svim ograničenjima u proizvodnim operacijama koja mogu dovesti do neuobičajenog ograničenja opskrbe veterinarskim lijekovima.

## Članak 27.

**Rukovanje materijalima i proizvodima**

1. Rukovanje materijalima i proizvodima, koje uključuje aspekte povezane s prijemom, karantenom, uzorkovanjem, skladištenjem, označivanjem i pakiranjem, provodi se u skladu s pisanim postupcima ili uputama i prema potrebi se evidentira.
2. Svi ulazni materijali se provjeravaju kako bi se osiguralo da pošiljka odgovara narudžbi.
3. Spremnici se prema potrebi moraju očistiti. Oštećenja spremnika i svi drugi problemi (npr. znakovi oštećenja plombe ili znakovi narušavanja cjelovitosti pakiranja) koji mogu negativno utjecati na kakvoću materijala moraju se istražiti, evidentirati i prijaviti odjelu odgovornom za kontrolu kakvoće.
4. Uvjeti prijevoza proizvoda u bulku, međuproizvoda i uzoraka provjeravaju se kako bi se osigurala usklađenost sa specificiranim uvjetima.
5. Ulazni materijali se neposredno nakon prijema moraju staviti u fizičku ili administrativnu karantenu dok odgovorna osoba ne odobri njihovo puštanje nakon provjere usklađenosti s relevantnim specifikacijama. Ako se jedna isporuka materijala sastoji od više različitih serija, svaka se serija razmatra pojedinačno za potrebe uzorkovanja, ispitivanja i puštanja.

6. Svi materijali se skladište u odgovarajućim uvjetima kako bi se osigurala kakvoća i na pregledan način kako bi se omogućilo odvajanje serija (fizički ili elektronički) te rotacija zaliha.

7. Spremnici se moraju označiti na odgovarajući način, a oznaka mora sadržavati sljedeće podatke:

- (a) dodijeljeni naziv proizvoda i internu referentnu oznaku, ako je primjenjivo;
- (b) broj serije dodijeljen u trenutku prijema;
- (c) prema potrebi, status sadržaja (npr. u karanteni, na ispitivanju, pušten, odbijen);
- (d) prema potrebi, rok valjanosti nakon kojeg je potrebno provesti ponovno ispitivanje.

Ako se koriste potpuno kompjutorizirani sustavi skladištenja, na oznaci ne moraju u čitljivom obliku biti navedene sve informacije iz točaka od (a) do (d).

8. Tijekom proizvodnog procesa svi materijali, bulk spremnici, osnovna oprema i, prema potrebi, korištene prostorije u svakom trenutku moraju biti označeni ili na drugi način identificirani, s oznakom naziva proizvoda ili materijala koji se obrađuje, njegovom jačinom (ako je primjenjivo) i brojem serije. Ako je primjenjivo, na oznaci se navodi i faza proizvodnje.

9. Pri rukovanju suhim materijalima ili proizvodima poduzimaju se posebne mjere opreza kako bi se spriječilo stvaranje i širenje prašine, posebno za visokoaktivne i senzibilizirajuće materijale.

#### Članak 28.

##### **Kvalifikacija dobavljača i usklađenost sa specifikacijama**

1. Dobavljači materijala koji se koriste u proizvodnji veterinarskog lijeka odobravaju se nakon provjere njihove prikladnosti. U slučaju kritičnih materijala potrebna je kvalifikacija dobavljača. Razina nadzora dobavljača razmjerna je rizicima pojedinih materijala za kakvoću proizvoda.

2. Zahtjevi kakvoće (specifikacije) za materijale koji se koriste u proizvodnji veterinarskih lijekova dogovaraju se s dobavljačem i dokumentiraju.

3. Usklađenost sa zahtjevima iz odobrenja za stavljanje u promet provjerava se odgovarajućim ispitivanjem. Razina potrebnog nadzora i daljnjeg ispitivanja mora biti razmjerna rizicima. Strategija ispitivanja mora se obrazložiti, a kao minimum mora se provesti provjera identiteta svake serije ispitivanjem na uzorcima uzetima iz svih spremnika. Uzorkovanje dijela spremnika prihvatljivo je samo ako su uspostavljeni validirani postupci temeljeni na načelima upravljanja rizikom u kakvoći kako bi se osiguralo ispravno označivanje spremnika te ako su poduzete mjere za uklanjanje potencijalnih rizika za kakvoću, primjerice kvalifikacijom dobavljača.

U odgovarajućim vremenskim razmacima, uzimajući u obzir rizike, provodi se cjelovita analiza djelatnih tvari i drugih kritičnih materijala, a rezultati se uspoređuju s certifikatom analize proizvođača ili dobavljača kako bi se provjerila njegova pouzdanost. Ispitivanje se može povjeriti vanjskim izvršiteljima. Ako se tim ispitivanjem utvrdi bilo kakva neusklađenost, provodi se istraga i poduzimaju odgovarajuće mjere. Prihvatanje certifikata analize proizvođača ili dobavljača materijala obustavlja se dok se te mjere ne provedu.

4. Prije smanjivanja internog ispitivanja mora se steći dostatno iskustvo s relevantnim dobavljačem ili proizvođačem djelatnih tvari, uključujući procjenu prethodno primljenih serija i dosadašnje ispunjavanje zahtjeva. Relevantnim čimbenikom smatra se i svaka znatna promjena procesa proizvodnje ili postupka testiranja djelatnih tvari.

5. U odgovarajućim vremenskim razmacima moraju se provoditi revizije na lokaciji proizvođača i distributera djelatnih tvari primjenom pristupa temeljenog na riziku kako bi se potvrdila njihova usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom i dobrom distribucijskom praksom te dostavljenim specifikacijama. Treba obratiti posebnu pozornost na potencijalnu unakrsnu kontaminaciju drugim materijalima prisutnima na lokaciji. Nedostaci se moraju jasno identificirati te se prema potrebi moraju provesti korektivne i preventivne mjere.

## Članak 29.

**Sprečavanje unakrsne kontaminacije**

1. U pravilu treba izbjegavati korištenje prostora i opreme namijenjenih za proizvodnju veterinarskih lijekova za proizvodnju proizvoda koji nisu lijekovi, osim ako se djelotvorno provode mjere za sprečavanje unakrsne kontaminacije. Posebno treba izbjegavati proizvodnju ili skladištenje kemijskih tvari koje se koriste u biocidima i sredstvima za zaštitu bilja u prostorima koji se koriste za proizvodnju ili skladištenje veterinarskih lijekova, osim ako se ista tvar iste klase koristi i u proizvodnji veterinarskih lijekova.
2. Ako se veterinarski lijekovi proizvode u prostoru u kojem se proizvode proizvodi koji nisu lijekovi, u tom se prostoru mora provoditi dobra proizvođačka praksa za lijekove.
3. U istoj se prostoriji ne smiju istodobno ili uzastopno izvoditi operacije na različitim proizvodima, osim ako nema rizika od zamjene ili unakrsne kontaminacije.
4. Prije početka proizvodne operacije treba poduzeti mjere kako bi se osiguralo da su radni prostor i oprema čisti i slobodni od materijala, proizvoda, ostataka proizvoda ili dokumenata koji nisu neophodni za tekuću operaciju. Treba spriječiti zamjenu materijala.
5. U svakoj fazi proizvodnje proizvodi i materijali moraju biti zaštićeni od mikrobiološke i druge kontaminacije. Mora se procijeniti rizik od unakrsne kontaminacije uzimajući u obzir svojstva proizvoda i proizvodnog procesa. Treba procijeniti rizik od slučajne unakrsne kontaminacije zbog nekontroliranog oslobađanja prašine, plinova, para, aerosola, genetskog materijala ili organizama iz djelatnih tvari ili drugih materijala koji se koriste u proizvodnji, te ostataka na opremi i s odjeće osoblja.
6. Moraju se donijeti mjere za sprečavanje unakrsne kontaminacije utvrđene na temelju načela upravljanja rizikom u kakvoći. Moguće mjere za sprečavanje unakrsne kontaminacije uključuju:
  - (a) namjensko korištenje cijelog mjesta proizvodnje ili samostalnog proizvodnog prostora na temelju kampanjske proizvodnje (vremensko odvajanje), nakon čega se provodi postupak čišćenja validirane djelotvornosti;
  - (b) korištenje odvojenih prostora;
  - (c) korištenje zatvorenih sustava za proizvodnju i prijenos materijala ili proizvoda;
  - (d) korištenje zračnih komora i tlačne kaskade za zadržavanje potencijalnih kontaminanata koji se prenose zrakom unutar određenog područja;
  - (e) korištenje sustava fizičkih barijera, uključujući izolatore, kao mjere izolacije;
  - (f) namjensko korištenje određene opreme ili dijelova opreme (npr. filtri) za određenu vrstu proizvoda sa specifičnim profilom rizika;
  - (g) korištenje tehnologija za jednokratnu upotrebu;
  - (h) provođenje validiranih postupaka čišćenja ili dekontaminacije prilagođenih posebnim svojstvima proizvoda i proizvodnog procesa. Potrebni postupci čišćenja ili dekontaminacije i njihova učestalost utvrđuju se na temelju procjene rizika;
  - (i) druge prikladne organizacijske mjere, kao što je držanje posebne zaštitne odjeće unutar prostora u kojima se proizvode proizvodi visokog rizika od kontaminacije, provođenje adekvatnih mjera za zbrinjavanje otpada, kontaminirane vode za ispiranje i prljave radne odjeće ili uvođenje ograničenja kretanja osoblja.
7. Strategija kontrole mora obuhvaćati sve potencijalne rizike, uključujući mjere na razini prostora, opreme i osoblja, kontrole materijala korištenih u proizvodnji, provedbu djelotvornih postupaka sterilizacije i sanitizacije te odgovarajuće sustave praćenja. Primijenjene mjere zajedno moraju zajamčiti odsutnost kontaminacije proizvoda koji se proizvode na mjestu proizvodnje. Ne smije se oslanjati samo na ispitivanje završnog postupka ili gotovog proizvoda.

8. Djelotvornost provedenih mjera mora se periodično provjeravati u skladu s utvrđenim postupcima. Na temelju te procjene moraju se prema potrebi provesti korektivne i preventivne mjere.

#### Članak 30.

##### Operacije pakiranja

1. Na svakoj stanici ili liniji za pakiranje mora biti prikazan naziv i broj serije proizvoda kojim se rukuje.
2. Spremnici za punjenje moraju biti čisti prije punjenja. Spremnici se nakon punjenja i zatvaranja moraju što prije označiti. Ako to nije moguće, moraju se primijeniti odgovarajući postupci kako bi se spriječila zamjena i pogrešno označivanje.
3. Provjerava se i evidentira ispravnost operacija tiskanja (npr. kodovi, rokovi valjanosti). Tiskane i reljefno otisnute informacije na materijalima za pakiranje moraju biti jasne i otporne na blijeđenje i brisanje.
4. Provode se provjere kojima se osigurava ispravan rad svih elektroničkih čitača kodova, brojača oznaka ili sličnih uređaja.
5. Provode se odgovarajuće mjere kako bi se spriječile zamjene, npr. skladištenje i prijevoz rasutih oznaka i drugih rasutih tiskanih materijala u zasebnim zatvorenim spremnicima. Posebno oprezno se postupa pri upotrebi rasutih oznaka i u slučaju nadtiska izvan linije. Oznake u kolutovima u pravilu su prikladnije od pojedinačnih jer se time sprečava mogućnost zamjene.
6. Tijekom operacija pakiranja na proizvodu se provode sljedeće kontrole:
  - (a) opći izgled pakiranja;
  - (b) cjelovitost pakiranja;
  - (c) korištenje ispravnih proizvoda i materijala za pakiranje;
  - (d) ispravnost nadtiska;
  - (e) ispravno funkcioniranje sustava praćenja linija.

Uzorci uzeti s linije za pakiranje ne smiju se ponovno vratiti na liniju.

7. Sva veća ili neuobičajena odstupanja uočena tijekom usklađenja količine proizvoda u bulku i materijala za pakiranje i broja proizvedenih jedinica moraju se istražiti i ukloniti prije puštanja proizvoda u promet.

8. Materijal unutarnjeg pakiranja ili tiskani materijal za pakiranje koji je zastario ili se više ne koristi mora se uništiti i takvo zbrinjavanje se mora evidentirati. Vraćanje tiskanih materijala bez oznake na zalihe obavlja se u skladu s dokumentiranim postupkom.

#### Članak 31.

##### Odbijeni, oporabljeni i vraćeni materijali

1. Odbijeni materijali moraju se jasno označiti kao takvi i odvojeno skladištiti u prostoru s ograničenim pristupom. Moraju se ili vratiti dobavljačima ili, ako je primjereno, ponovno obraditi ili uništiti. Poduzetu mjeru mora odobriti i evidentirati ovlašteno osoblje.
2. Ponovna obrada odbijenih materijala prihvatljiva je samo u iznimnim slučajevima i pod uvjetom da ne utječe na kakvoću gotovog proizvoda te da su ispunjene specifikacije iz odobrenja za stavljanje u promet. Oporaba materijala koji su u skladu s traženim specifikacijama iz zasebne serije moguća je samo nakon procjene rizika, uključujući mogući utjecaj na rok valjanosti. Mora se voditi evidencija.
3. Potrebu za dodatnim ispitivanjem gotovog proizvoda koji je ponovno obrađen ili u koji je dodan ponovno obrađeni materijal procjenjuje odjel za kontrolu kakvoće.

4. Vraćeni proizvodi koji su bili izvan kontrole proizvođača moraju se uništiti, osim ako je odjel za kontrolu kakvoće potvrdio njihovu kakvoću. Pri toj procjeni u obzir treba uzeti prirodu proizvoda, njegovo stanje i povijest, eventualne posebne uvjete skladištenja i vrijeme proteklo od njegova izdavanja. U slučaju bilo kakve sumnje u kakvoću proizvoda, proizvod se ne smije smatrati prikladnim za ponovno izdavanje ili ponovnu upotrebu. Sve poduzete mjere moraju se evidentirati.

#### Članak 32.

### Primjena ionizirajućeg zračenja

Primjena ionizirajućeg zračenja u proizvodnji veterinarskih lijekova mora udovoljavati dodatnim zahtjevima iz Priloga VII.

#### POGLAVLJE VII.

### KONTROLA KAKVOĆE

#### Članak 33.

### Opći zahtjevi za kontrolu kakvoće

1. Mora se uspostaviti i održavati odjel za kontrolu kakvoće koji je neovisan o drugim odjelima.
2. Odjelu za kontrolu kakvoće moraju se dodijeliti adekvatni resursi, uključujući osoblje, prostore i opremu, kako bi se omogućila djelotvorna provedba kontrole kakvoće uzimajući u obzir prirodu i veličinu proizvodnih operacija.
3. Odjel za kontrolu kakvoće mora osigurati da se provedu relevantna ispitivanja i da se materijali ne puštaju u upotrebu ni proizvodi u prodaju i opskrbu dok se njihova kakvoća ne ocijeni zadovoljavajućom. Odjel za kontrolu kakvoće odgovoran je najmanje za sljedeće:
  - (a) uspostavljanje, validaciju i provedbu postupaka kontrole kakvoće;
  - (b) nadziranje kontrole referentnih uzoraka i zadržanih uzoraka materijala i proizvoda, ako je primjenjivo;
  - (c) osiguravanje pravilnog označivanja spremnika materijala i proizvoda;
  - (d) osiguravanje praćenja stabilnosti proizvoda;
  - (e) sudjelovanje u istragama reklamacija u vezi s kakvoćom proizvoda.

Sve aktivnosti navedene u prvom podstavku točkama od (a) do (e) moraju se provoditi u skladu s pisanim postupcima i, ako je potrebno, evidentirati.

4. Rukovoditelj kontrole kakvoće nadzire sve postupke kontrole kakvoće. Rukovoditelj kontrole kakvoće odgovoran je za sljedeće zadatke:
  - (a) odobravanje specifikacija, uputa za uzorkovanje, metoda ispitivanja i drugih postupaka kontrole kakvoće;
  - (b) osiguravanje da se provode potrebna ispitivanja i ocijeni pripadajuća dokumentacija;
  - (c) osiguravanje da se provode odgovarajuće validacije;
  - (d) odobravanje ili odbijanje materijala koji se koriste u proizvodnji te međuproizvoda, proizvoda u bulku i gotovih proizvoda;
  - (e) osiguravanje kvalifikacije i održavanja prostora i opreme koji se koriste za kontrolu kakvoće;
  - (f) odobravanje i praćenje ugovornih analitičara.

5. Osoblje uključeno u kontrolu kakvoće mora imati pristup proizvodnom prostoru i svim dokumentima koji su potrebni za procjenu kontrole kakvoće, uključujući:

- (a) specifikacije;
- (b) postupke koji opisuju uzorkovanje i ispitivanje;
- (c) izvješća o ispitivanju i certifikate analize;
- (d) postupke za umjeravanje i kvalifikaciju instrumenata i održavanje opreme i relevantnih evidencija;
- (e) evidenciju o validaciji metoda ispitivanja, ako je primjenjivo;
- (f) podatke o praćenju okoline za zrak, vodu i druge pomoćne sustave, ako je potrebno;
- (g) postupke za istragu rezultata koji nisu u skladu sa specifikacijom i rezultata koji nisu u skladu s trendom

6. Relevantni podaci o kontroli kakvoće, kao što su rezultati ispitivanja, prinosi i podaci o praćenju okoline, moraju se ocijeniti na način koji omogućuje procjenu trendova. U slučaju podataka koji nisu u skladu sa specifikacijom ili značajnih atipičnih trendova procjenjuje se njihov mogući utjecaj na serije na tržištu. Ako se nakon te procjene zaključi da je to moglo utjecati na kakvoću veterinarskog lijeka koji je stavljen u promet ili da se mogu očekivati nestašice u opskrbi, treba obavijestiti nadležna tijela.

7. Provjera u okviru kontrole kakvoće mora se provesti prije puštanja gotovog veterinarskog lijeka u prodaju ili distribuciju. Ta provjera mora obuhvaćati sve relevantne čimbenike, uključujući uvjete proizvodnje, rezultate ispitivanja koja se provode tijekom procesa, pregled proizvodne dokumentacije, uključujući dokumentaciju pakiranja, usklađenost sa specifikacijama gotovog proizvoda i pregled konačnog gotovog pakiranja.

8. Aktivnosti kontrole kakvoće mogu se povjeriti vanjskim izvršiteljima pod uvjetom da se poštuju zahtjevi iz članka 43. Ako se ispitivanje materijala koji se koriste u proizvodnji veterinarskih lijekova povjerava vanjskim izvršiteljima, proizvođač ili treća strana u njegovo ime provode revizije kako bi se osigurala usklađenost s relevantnim zahtjevima dobre proizvođačke prakse i dostavljenim specifikacijama ili metodama.

#### Članak 34.

#### Uzorkovanje

1. Mora se uspostaviti plan uzorkovanja u kojem se moraju uzeti u obzir rizici za kakvoću veterinarskog lijeka i različiti materijali koji se koriste u proizvodnom procesu te različite faze proizvodnje.

2. Uzorci moraju biti reprezentativni za seriju materijala ili proizvoda iz koje su uzeti. Uzimanje uzoraka mora se provoditi u skladu s pisanim postupcima u kojima se opisuje barem sljedeće:

- (a) količina uzorka koja će se uzeti;
- (b) oprema i spremnici koji će se koristiti;
- (c) mjere opreza koje treba poduzeti kako bi se spriječila kontaminacija;
- (d) ostale mjere opreza koje treba primjenjivati, posebno u slučaju sterilnih ili štetnih materijala;
- (e) uvjeti skladištenja uzetih uzoraka;
- (f) upute za čišćenje korištene opreme.

3. Osoblje zaduženo za uzimanje uzoraka mora proći izobrazbu koja obuhvaća sljedeće:

- (a) tehnike i opremu za uzorkovanje;
- (b) rizike od unakrsne kontaminacije;
- (c) mjere opreza koje treba poduzeti u slučaju nestabilnih ili sterilnih tvari;
- (d) potrebu evidentiranja svih neočekivanih ili neuobičajenih okolnosti;
- (e) druge aspekte relevantne za provedbu postupaka uzorkovanja.

4. Spremnici s uzorcima moraju imati oznaku na kojoj su navedeni sadržaj, broj serije, datum uzorkovanja i spremnici iz kojih su uzorci uzeti. Ako su spremnici premali, može se razmotriti upotreba crtičnih kodova ili drugih sredstava koja omogućuju pristup tim informacijama.

Spremnici za uzorke se skladište i njima se rukuje tako da se rizik od zamjene ili propadanja njihova sadržaja svede na najmanju moguću mjeru. Primjenjuju se uvjeti skladištenja utvrđeni u odobrenju za stavljanje u promet.

5. Uzorci moraju biti na raspolaganju nadležnim tijelima tijekom sljedećih razdoblja:

(a) referentni uzorci i/ili zadržani uzorci iz svake serije gotovog proizvoda čuvaju se najmanje jednu godinu nakon isteka roka valjanosti. Referentni uzorak čuva se u svojem konačnom unutarnjem pakiranju.

Međutim, u slučaju pakiranja velike zapremine, kod kojih nije izvedivo čuvanje uzoraka iz svake serije u konačnom pakiranju, proizvođač osigurava da se zadrži dovoljno reprezentativnih uzoraka svake serije i da spremnik koji se koristi za skladištenje bude od istog materijala kao neposredni spremnik u kojem se proizvod stavlja u promet;

(b) referentni uzorci materijala koji se koriste u proizvodnji veterinarskih lijekova, koji nisu otapala, plinovi ili voda, čuvaju se najmanje dvije godine nakon puštanja proizvoda u promet. To se razdoblje može skratiti ako je razdoblje stabilnosti materijala kraće, kako je navedeno u relevantnoj specifikaciji;

(c) uzorci materijala za pakiranje čuvaju se tijekom roka valjanosti dotičnog gotovog proizvoda. U tu je svrhu prihvatljivo i čuvanje tiskanih materijala kao dio referentnih uzoraka i/ili zadržanih uzoraka.

Za gotove proizvode referentni uzorci i zadržani uzorci mogu se smatrati međusobno zamjenjivima.

6. Referentni uzorci moraju biti dostatne veličine kako bi se omogućilo provođenje cjelovitih analitičkih kontrola serije u najmanje dva navrata u skladu s odobrenjem za stavljanje u promet.

7. U slučajevima kad nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije subjekt odgovoran za puštanje serije u promet ili kad je za proizvodnju ili puštanje serije u promet odgovorno više mjesta proizvodnje, odgovornost za uzimanje i pohranu referentnih uzoraka i zadržanih uzoraka utvrđuje se u pisanom obliku.

8. Mora se zajamčiti mogućnost provođenja relevantnih ispitivanja tijekom cijelog roka valjanosti veterinarskog lijeka.

### Članak 35.

#### Ispitivanje

1. Moraju se provesti ispitivanja kako bi se osiguralo da svaka serija gotovog proizvoda ispunjava relevantne specifikacije i da je u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet. Ispitivanja treba provoditi u odgovarajućim fazama proizvodnje kako bi se kontrolirali uvjeti koji su važni za kakvoću proizvoda. Metode ispitivanja treba validirati.

2. U vezi s provedenim ispitivanjima treba voditi sljedeću evidenciju:

(a) naziv materijala ili proizvoda i, ako je primjenjivo, farmaceutski oblik;

(b) broj serije i, prema potrebi, ime proizvođača ili dobavljača;

(c) upućivanja na relevantne specifikacije i postupke ispitivanja;

(d) rezultate ispitivanja, uključujući zapažanja i izračune, i upućivanje na eventualne certifikate analize;

(e) datume ispitivanja;

(f) identifikaciju osoba koje su obavile ispitivanja;

(g) identifikaciju osoba koje su verificirale ispitivanja i izračune, prema potrebi;

- (h) jasnu tvrdnju o odobrenju ili odbijanju (ili drugoj odluci o statusu) i datirani potpis odgovorne osobe;
- (i) upućivanje na korištenu opremu.

3. Referentni standardi moraju biti prikladni za predviđenu namjenu. Njihov status kvalifikacije ili potvrđivanja mora se dokumentirati. Ako postoje farmakopejski referentni standardi iz službeno priznatog izvora, oni se po mogućnosti moraju koristiti kao primarni referentni standardi, osim ako je drukčije valjano opravdano. Upotreba sekundarnih standarda mora se dokumentirati te se mora dokazati njihova sljedivost do primarnih standarda. Farmakopejski materijali moraju se upotrebljavati u svrhu opisanu u odgovarajućoj monografiji, osim ako relevantno nadležno tijelo odobri drukčije.

4. Materijali koji se koriste za ispitivanja za kontrolu kakvoće, kao što su reagensi, hranjive podloge, stakleno posuđe i referentni standardi, moraju biti odgovarajuće kvalitete i koristiti se u skladu s uputama proizvođača, osim ako je drukčije znanstveno opravdano. Na oznaci se navodi datum isteka valjanosti reagensa i hranjivih podloga te specifični uvjeti pohrane. Ako je to potrebno, treba razmotriti provjeru ili ispitivanje identiteta nakon primitka ili prije upotrebe.

5. Ako je to primjereno, životinje koje se koriste za ispitivanje komponenti, materijala ili proizvoda moraju se prije ispitivanja staviti u karantenu. Moraju se držati i kontrolirati na način koji osigurava njihovu prikladnost za predviđenu namjenu. Osim toga, životinje se moraju identificirati te se mora voditi odgovarajuća evidencija o njihovu prethodnom korištenju.

6. Korištene mikrobiološke podloge i sojevi moraju se dekontaminirati u skladu sa standardnim postupkom i zbrinuti tako da se spriječi unakrsna kontaminacija.

#### Članak 36.

##### **Program kontinuiranog praćenja stabilnosti**

1. Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet provodi se program u svrhu provjere ostaje li veterinarski lijek, u relevantnim uvjetima skladištenja navedenima u odobrenju za stavljanje u promet i u pakiranju namijenjenom za stavljanje u promet, unutar specifikacija tijekom roka valjanosti („program kontinuiranog praćenja stabilnosti”).

2. Program kontinuiranog praćenja stabilnosti opisuje se u pisanom protokolu u kojem se, među ostalim, navodi broj serija, metode ispitivanja koje će se koristiti, kriteriji prihvatljivosti i vremenski razmaci ispitivanja. Metodologija za program kontinuiranog praćenja stabilnosti može se razlikovati od pristupa primijenjenog za dobivanje podataka o stabilnosti koji se dostavljaju uz zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet (npr. različita učestalost ispitivanja), pod uvjetom da je to opravdano.

3. Studije kontinuiranog praćenja stabilnosti u pravilu se provode na gotovom proizvodu kako ga je proizvođač pustio u promet, osim ako je valjano opravdan drukčiji pristup. Ako se međuproizvodi ili proizvodi u bulku skladište na dulje vrijeme, treba razmotriti uključivanje u program kontinuiranog praćenja stabilnosti serija koje su proizvedene od materijala koji su skladišteni dulje vrijeme. U okviru programa kontinuiranog praćenja stabilnosti ne moraju se provoditi studije stabilnosti rekonstituiranog proizvoda.

4. Broj serija i učestalost ispitivanja moraju biti adekvatni kako bi se omogućila analiza trendova te se u obzir moraju uzeti rizici kao što su znatne promjene u proizvodnji, znatna odstupanja i operacije dorade ili ponovne obrade. U program kontinuiranog praćenja stabilnosti godišnje treba uključiti najmanje jednu seriju proizvoda po jačini i vrsti pakiranja, osim ako u danoj godini nije proizvedena nijedna serija ili je opravdana drukčija učestalost. Posebno, ako je za kontinuirano praćenje stabilnosti nužno ispitivanje na životinjama i ne postoje odgovarajuće alternativne tehnike, učestalost ispitivanja može se prilagoditi. *Bracketing* i *matrixing* dizajn ispitivanja može se primjenjivati ako je to znanstveno opravdano u protokolu.

5. Rezultati kontinuiranih studija stabilnosti podliježu periodičnom pregledu i moraju se staviti na raspolaganje ključnom osoblju, a posebno kvalificiranoj osobi. Mora se čuvati sažetak svih generiranih podataka.

*Članak 37.***Tehnički prijenos metoda ispitivanja**

1. Prije prijenosa metode ispitivanja mjesto koje prenosi metodu mora provjeriti usklađenost metode ispitivanja s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet i relevantnim regulatornim zahtjevima.
2. Prijenos metoda ispitivanja iz jednog laboratorija (laboratorij prenositelj) u drugi laboratorij (laboratorij primatelj) opisuje se u detaljnom protokolu.
3. Protokol mora sadržavati, među ostalim, sljedeće elemente:
  - (a) navođenje ispitivanja koje se provodi i relevantne metode ispitivanja koja se prenosi;
  - (b) navođenje svih posebnih zahtjeva u pogledu izobrazbe;
  - (c) navođenje standarda i uzoraka koje treba ispitati;
  - (d) navođenje svih posebnih uvjeta prijevoza i skladištenja predmeta ispitivanja;
  - (e) kriterije prihvatljivosti.
4. Odstupanja od protokola moraju se istražiti prije završetka procesa tehničkog prijenosa. U izvješću o tehničkom prijenosu treba dokumentirati usporedni ishod postupka i navesti područja u kojima je potrebna dodatna ponovna validacija metode ispitivanja, ako je primjenjivo.

## POGLAVLJE VIII.

**POTVRĐIVANJE I PUŠTANJE SERIJE U PROMET***Članak 38.***Kvalificirana osoba**

1. Svako mjesto proizvodnje veterinarskih lijekova u Uniji mora imati na raspolaganju najmanje jednu kvalificiranu osobu.
2. Kako bi se ispunila obveza na temelju članka 97. stavka 6. Uredbe (EU) 2019/6, kvalificirana osoba provjerava barem sljedeće aspekte:
  - (a) izvor i specifikacije za materijale koji se koriste u proizvodnji veterinarskih lijekova i materijali za pakiranje u skladu su s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet;
  - (b) djelatne tvari proizvedene su u skladu s dobrom proizvođačkom praksom i distribuiraju se u skladu s dobrom distribucijskom praksom;
  - (c) ako je primjenjivo, status u pogledu virusne i mikrobiološke sigurnosti te u pogledu TSE-a (transmisivna spongiformna encefalopatija) svih materijala koji se koriste u proizvodnji u skladu je s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet;
  - (d) sve proizvodne faze, uključujući kontrole i ispitivanja, provedene su u skladu s odobrenjem za stavljanje u promet i na mjestu proizvodnje koje je u njemu odobreno te u skladu s dobrom proizvođačkom praksom;
  - (e) provedene su sve potrebne procesne kontrole i provjere, uključujući praćenje okoline, te postoji odgovarajuća evidencija;
  - (f) podaci ispitivanja za kontrolu kakvoće gotovog proizvoda potvrđuju usklađenost s relevantnim specifikacijama ili, ako je primjenjivo, programom ispitivanja u stvarnom vremenu za puštanje u promet;
  - (g) podaci o kontinuiranom praćenju stabilnosti i nadalje podupiru potvrđivanje;
  - (h) ocijenjen je utjecaj svih odstupanja od proizvodnog procesa ili ispitivanja i obavljene su sve dodatne provjere i ispitivanja;
  - (i) ocijenjen je utjecaj svih promjena proizvodnog procesa ili ispitivanja i obavljene su sve dodatne provjere i ispitivanja;

- (j) revizije mjesta proizvodnje i lokacija uključenih u proizvodnju ili ispitivanje djelatnih tvari podupiru potvrđivanje serije;
- (k) uspostavljene su mjere u vezi s provedbom ugovornih aktivnosti proizvodnje ili ispitivanja, kako je utvrđeno u ugovornim aranžmanima;
- (l) sve istrage o pitanjima koja mogu utjecati na kakvoću serije koja se potvrđuje dovršene su u dovoljnoj mjeri da mogu poduprijeti potvrđivanje serije;
- (m) aktivan je program samoinspekcije.

Kvalificirana osoba dužna je osigurati da se provedu provjere iz prvog podstavka, a te zadaće može delegirati adekvatno osposobljenom osoblju ili trećim stranama.

3. Kvalificirana osoba mora imati pristup svojoj dokumentaciji relevantnoj za korake za koje preuzima odgovornost, uključujući pojedinosti o odobrenju za stavljanje u promet koje su potrebne za procjenu usklađenosti s relevantnim zahtjevima te relevantne podatke o cjelokupnom proizvodnom procesu veterinarskog lijeka, uključujući eventualne aktivnosti uvoza.

4. Ako u ocjenjivanju jedne serije veterinarskog lijeka sudjeluje više kvalificiranih osoba, u pisanom obliku treba jasno utvrditi podjelu odgovornosti među njima, uključujući odgovornost za procjenu eventualnih odstupanja.

5. Kvalificirana osoba može se oslanjati na revizije koje su provele treće strane kojima se potvrđuje usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom na određenim mjestima proizvodnje. U takvim se slučajevima primjenjuju zahtjevi iz članka 43. Kvalificirana osoba mora imati pristup svojoj dokumentaciji koja je relevantna za pregled rezultata revizije.

Pri odobravanju izvješća o reviziji kvalificirana osoba mora uzeti u obzir sljedeće:

- (a) jesu li u izvješću o reviziji uzeti u obzir opći zahtjevi dobre proizvođačke prakse, kao što su sustav upravljanja kakvoćom i postupci proizvodnje i kontrole kakvoće isporučenog proizvoda, s dovoljno pojedinosti da se može zaključiti da su relevantne aktivnosti obuhvaćene revizijom u skladu s odobrenjem za stavljanje u promet i dobrom proizvođačkom praksom;
- (b) u slučaju ugovornih aktivnosti, je li provjerena usklađenost s odobrenjem za stavljanje u promet i dobrom proizvođačkom praksom.

#### Članak 39.

#### **Potvrđivanje i puštanje serije u promet**

1. Serije veterinarskih lijekova mogu se pustiti u promet za prodaju ili opskrbu tržišta samo nakon što kvalificirana osoba potvrdi, putem izvješća o kontroli, da je svaka serija veterinarskog lijeka proizvedena i ispitana u skladu sa zahtjevima odobrenja za stavljanje u promet i dobre proizvođačke prakse. Za potvrđivanje je ovlaštena samo kvalificirana osoba proizvođača navedena u odobrenju za stavljanje u promet. Predložak potvrde za puštanje serije u promet nalazi se u Prilogu VIII.

2. Kvalificirana osoba može se oslanjati na ispitivanje u stvarnom vremenu za puštanje u promet ili parametarsko puštanje samo ako su ispunjeni uvjeti i zahtjevi iz Priloga IX.

3. Dokaz o potvrđivanju iz stavka 1. kvalificirana osoba upisuje u registar ili istovrijedni dokument predviđen u tu svrhu. Taj registar ili istovrijedni dokument mora se ažurirati i biti na raspolaganju nadležnom tijelu godinu dana nakon isteka roka valjanosti serije na koju se odnosi ili najmanje pet godina nakon što kvalificirana osoba potvrdi seriju, ovisno o tome koje je razdoblje duže.

4. Kvalificirana osoba koja izdaje potvrdu za seriju veterinarskog lijeka može preuzeti punu odgovornost za sve faze proizvodnje serije ili tu odgovornost može podijeliti s drugim kvalificiranim osobama koje su potvrdile sukladnost određenih faza u proizvodnji i kontroli serije.

Ako mjesto proizvodnje obavlja samo djelomične proizvodne operacije, kvalificirana osoba na tom mjestu proizvodnje potvrđuje barem da su operacije obavljene na tom mjestu proizvodnje provedene u skladu s dobrom proizvođačkom praksom i uvjetima pisanog sporazuma u kojem su navedene operacije za koje je mjesto proizvodnje odgovorno. Djelomična proizvodnja smije se obavljati samo na mjestu proizvodnje koje je odobreno u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet. Predložak potvrde za potvrđivanje djelomične proizvodnje nalazi se u Prilogu VIII.

5. Ako različite serije gotovog proizvoda potječu iz iste serije proizvoda u bulku, potvrđivanje različitih serija gotovog proizvoda može se temeljiti na ispitivanju za kontrolu kakvoće prethodno potvrđene serije pod uvjetom da je to opravdano na temelju načela upravljanja rizikom u kakvoći. Kvalificirana osoba provjerava barem sljedeće elemente:

- (a) da su ispunjeni relevantni zahtjevi za skladištenje proizvoda u bulku prije pakiranja;
- (b) da je serija gotovog proizvoda uskladištena i, ako je primjenjivo, prevezena u propisanim uvjetima;
- (c) da je sačuvana sigurnost pošiljke i da nema dokaza o neovlaštenom rukovanju tijekom skladištenja ili prijevoza;
- (d) da je utvrđena identifikacija proizvoda;
- (e) da su ispitani uzorci reprezentativni za sve serije gotovih proizvoda dobivene iz serije proizvoda u bulku.

6. Kvalificirana osoba pri potvrđivanju serije veterinarskog lijeka u skladu sa stavkom 1. seriji dodjeljuje status puštanja u promet službenom i nedvosmislenom obaviješću upućenom mjestu proizvodnje koje proizvod pušta u promet.

7. Dok se ne dodijeli status puštanja u promet iz stavka 6. serija mora ostati na mjestu proizvodnje ili se mora otpremiti u statusu karantene do drugog mjesta proizvodnje koje je odobreno u tu svrhu. Moraju se uspostaviti zaštitne mjere kako bi se spriječilo puštanje u promet nepotvrđenih serija. Te zaštitne mjere mogu biti fizičke (odvajanje i označivanje) ili elektroničke (korištenje validiranih računalnih sustava). Prilikom premještanja nepotvrđenih serija s jednog ovlaštenog mjesta proizvodnje u drugo moraju ostati na snazi zaštitne mjere za sprečavanje prijevremenog puštanja u promet.

#### Članak 40.

#### **Ostali zahtjevi za uvoz veterinarskih lijekova**

1. Kako bi se ispunila obveza na temelju članka 97. stavka 7. Uredbe (EU) 2019/6, kvalificirana osoba potvrdu može izdati tek nakon fizičkog uvoza. Mjesto fizičkog uvoza i lokacija kvalificirane osobe odgovorne za potvrđivanje odobrava se u skladu s člankom 88. stavkom 1. Uredbe (EU) 2019/6.

2. Uzorkovanje uvezenog proizvoda mora biti u potpunosti reprezentativno za seriju. Uzorci potrebni za ispitivanje uvezene serije te referentni uzorci i/ili zadržani uzorci mogu se uzeti nakon dolaska u Uniju ili na mjestu proizvodnje u trećoj zemlji u skladu s dokumentiranim postupkom. Odgovornosti u vezi s uzorkovanjem utvrđuju se pisanim sporazumom između mjesta proizvodnje. Svi uzorci uzeti izvan Unije moraju se otpremiti pod istovrijednim uvjetima prijevoza kao serija koju predstavljaju.

3. Ako se uzorkovanje obavlja na mjestu proizvodnje u trećoj zemlji, dokumentirani postupak iz stavka 2. obrazlaže se u skladu s načelima upravljanja rizikom u kakvoći i sadržava barem sljedeće elemente:

- (a) revizije proizvodnih aktivnosti, uključujući uzorkovanje, na mjestu proizvodnje u trećoj zemlji i procjenu postupaka prijevoza serije i uzoraka koji slijede nakon toga kako bi se osiguralo da su uzorci reprezentativni za uvezenu seriju;

- (b) sveobuhvatnu analizu kojom se potkrepljuje zaključak da su uzorci uzeti u trećoj zemlji reprezentativni za seriju nakon uvoza, uključujući barem sljedeće:
    - opis postupka uzorkovanja,
    - opis uvjeta prijevoza uzorka i uvezene serije; eventualne razlike moraju se obrazložiti,
    - komparativnu analizu uzoraka uzetih u trećoj zemlji i uzoraka uzetih nakon uvoza. Sva odstupanja ili rezultati koji nisu u skladu s trendom moraju se dokumentirati i istražiti,
    - razmatranje vremenskog razmaka između uzorkovanja i uvoza serije i izrada podataka za potvrđivanje odgovarajućih definiranih graničnih vrijednosti;
  - (c) provođenje nasumične povremene analize uzoraka uzetih nakon uvoza radi potvrđivanja kontinuirane pouzdanosti uzoraka uzetih u trećoj zemlji;
  - (d) provjeru uvjeta skladištenja i prijevoza gotovog proizvoda i uzoraka prije potvrđivanja serije;
  - (e) dokumentaciju o seriji koju dostavlja mjesto proizvodnje u trećoj zemlji u formatu i na jeziku koji je razumljiv uvozniku;
  - (f) relevantna dokumentacija o narudžbi i isporuci dostupna je za pregled na mjestu proizvodnje odgovornom za potvrđivanje;
  - (g) ako se serije dijele i odvojeno se uvoze djelomične količine, mora se provjeriti i dokumentirati usklađenje količina. Sva odstupanja moraju se istražiti pod odgovornošću kvalificirane osobe odgovorne za potvrđivanje serije;
  - (h) mjesto proizvodnje odgovorno za potvrđivanje osigurava da je uspostavljen program kontinuiranog praćenja stabilnosti te da su uzeti referentni uzorci i zadržani uzorci. Na mjestu proizvodnje u trećoj zemlji može se provoditi program kontinuiranog praćenja stabilnosti.
4. Mjesto proizvodnje odgovorno za potvrđivanje mora kvalificirati proizvođača iz treće zemlje i provoditi periodično praćenje, uključujući putem revizija na licu mjesta, kako bi se osigurala usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom i uvjetima odobrenja za stavljanje u promet.

#### Članak 41.

#### Operacije prepakiravanja

Kvalificirana osoba mjesta proizvodnje koje obavlja samo operacije prepakiravanja mora potvrditi da je prepakiravanje obavljeno u skladu s relevantnim zahtjevima dobre proizvođačke prakse.

#### Članak 42.

#### Postupanje s neplaniranim odstupanjima

U slučaju neplaniranog odstupanja u pogledu proizvodnog procesa ili analitičkih metoda kontrole, kvalificirana osoba može potvrditi usklađenost ili potvrditi seriju samo ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:

- (a) ispunjene su specifikacije za djelatne tvari, pomoćne tvari, materijale za pakiranje i gotovi proizvod;
- (b) provedena je detaljna procjena utjecaja odstupanja kojom se potvrđuje zaključak da pojava odstupanja nema negativan utjecaj na kakvoću, sigurnost ili djelotvornost proizvoda;
- (c) ako je primjereno, procijenjena je potreba uključivanja serije/serija na koje se odstupanje odnosi u program kontinuiranog praćenja stabilnosti.

## POGLAVLJE IX.

## UGOVORNE AKTIVNOSTI

## Članak 43.

**Zahtjevi za ugovorne aktivnosti**

1. Povjeravanje vanjskim izvršiteljima operacija povezanih s proizvodnjom ili kontrolom veterinarskih lijekova provodi se u obliku pisanog ugovora s jasno definiranim odgovornostima svake stranke.
2. Proizvođač („naručitelj ugovora”) procjenjuje prikladnost ugovaratelja („izvršitelj ugovora”) za obavljanje ugovornih aktivnosti.
3. Naručitelj ugovora osigurava da se izvršitelju ugovora dostave relevantne informacije za obavljanje ugovornih aktivnosti te da je izvršitelj ugovora svjestan eventualnih problema povezanih s proizvodom ili poslovima koji bi mogli predstavljati opasnost za prostore, opremu, osoblje, druge materijale ili druge proizvode.
4. Ugovor obuhvaća sljedeće dodatne aspekte:
  - (a) izvršitelj ugovora postupa u skladu s dobrom proizvođačkom praksom;
  - (b) izvršitelj ugovora dopušta naručitelju ugovora i nadležnim tijelima provođenje revizija ili inspekcija u vezi s ugovornim aktivnostima;
  - (c) sva evidencija povezana s ugovornim aktivnostima i referentni uzorci šalju se naručitelju ugovora ili se naručitelju ugovora omogućuje pristup toj evidenciji;
  - (d) izvršitelj ugovora ne smije podugovarati nijedan dio posla koji mu je povjeren ugovorom bez pisanog odobrenja naručitelja ugovora.
5. Naručitelj ugovora pregledava i ocjenjuje evidenciju i rezultate povezane s ugovornim aktivnostima i prema potrebi poduzima relevantne mjere.

## POGLAVLJE X.

## NEISPRAVNOSTI U KAKVOĆI I POVLAČENJE PROIZVODA IZ PROMETA

## Članak 44.

**Neispravnosti u kakvoći**

1. Mora se uspostaviti sustav kojim se osigurava da se sve reklamacije povezane s kakvoćom, bilo da su zaprimljene usmeno ili u pisanom obliku, evidentiraju i temeljito istraže te da se provedu odgovarajuće mjere, uključujući, prema potrebi, povlačenje veterinarskih lijekova iz prometa.
2. Osoblje odgovorno za upravljanje reklamacijama povezanima s kakvoćom i istragama neispravnosti u kakvoći mora biti neovisno o odjelima marketinga i prodaje, osim ako je drukčije opravdano. Ako kvalificirana osoba uključena u potvrđivanje dotičnih serija ne sudjeluje u istrazi, o njoj mora biti pravodobno obaviještena.
3. Moraju se utvrditi operativni postupci s opisom mjera koje treba poduzeti nakon primitka reklamacije u vezi s kakvoćom. Ti operativni postupci moraju obuhvaćati najmanje sljedeće:
  - (a) utvrđivanje opsega neispravnosti u kakvoći;
  - (b) procjenu rizika koje neispravnost u kakvoći predstavlja;
  - (c) utvrđivanje mogućih temeljnih uzroka neispravnosti u kakvoći ili, ako se temeljni uzrok ne može utvrditi, utvrđivanje najvjerojatnijeg razloga;
  - (d) potrebu za odgovarajućim mjerama za smanjivanje rizika na najmanju moguću mjeru;

- (e) potrebu za korektivnim ili preventivnim mjerama;
  - (f) procjenu utjecaja koji eventualna mjera povlačenja iz prometa može imati na dostupnost veterinarskog lijeka;
  - (g) potrebnu internu i vanjsku komunikaciju.
4. Ako se reklamacije povezane s kakvoćom i sumnje na neispravnosti u kakvoći rješavaju centralno unutar organizacije, moraju se dokumentirati uloge i odgovornosti dotičnih strana.
5. Ako veterinarski lijek proizvodi subjekt koji nije nositelj odobrenja za stavljanje u promet, uloga i odgovornosti proizvođača, nositelja odobrenja za stavljanje u promet i svih drugih relevantnih trećih strana utvrđuju se u pisanom obliku.
6. U slučaju otkrivanja neispravnosti ili sumnje na neispravnosti u kakvoći serije, razmatra se je li nužno provjeriti ostale serije ili, prema potrebi, ostale proizvode kako bi se utvrdilo postojanje neispravnosti u kakvoći. Serije koje mogu sadržavati dijelove neispravne serije ili komponenti treba istražiti.
7. Istrage neispravnosti u kakvoći moraju uključivati pregled prethodnih izvješća o neispravnostima u kakvoći ili drugih relevantnih informacija koje upućuju na specifični ili ponavljajući problem.
8. Tijekom istrage prioritet je osigurati poduzimanje odgovarajućih mjera za smanjenje rizika. Sve donesene odluke i mjere moraju odražavati razinu rizika i moraju se dokumentirati. Mora se pratiti djelotvornost provedenih korektivnih i preventivnih mjera.
9. Neispravnosti u kakvoći treba pravodobno prijaviti nositelju odobrenja za stavljanje u promet. U slučaju potvrđene neispravnosti u kakvoći koja može dovesti do povlačenja proizvoda iz prometa ili neuobičajenog ograničenja opskrbe treba obavijestiti i nadležna tijela. Neplanirana odstupanja opisana u članku 42. ne moraju se prijaviti.
10. Mjere za rješavanje neispravnosti u kakvoći moraju biti razmjerne rizicima, a prioritet mora biti zaštita liječenih životinja i sigurnost korisnika. Kad god je to moguće, o mjerama koje treba poduzeti treba se unaprijed konzultirati s relevantnim nadležnim tijelima.

#### Članak 45.

#### **Povlačenje proizvoda iz prometa**

1. Moraju se utvrditi postupci za povlačenje proizvoda iz prometa, u kojima se, među ostalim, opisuje kako se pokreće povlačenje, koga treba obavijestiti o povlačenju (uključujući relevantna tijela) te kako treba postupati s povučenim materijalom. Treba jasno utvrditi ulogu i zadaće proizvođača i nositelja odobrenja za stavljanje u promet u pokretanju i organizaciji povlačenja iz prometa.
2. Treba osigurati da se postupci povlačenja iz prometa mogu pokrenuti odmah i u bilo kojem trenutku. U nekim slučajevima, i radi zaštite zdravlja potrošača ili životinja, proizvode može biti nužno povući prije utvrđivanja temeljnog uzroka ili punog opsega neispravnosti u kakvoći.
3. Periodično se mora ocjenjivati djelotvornost postupka za povlačenje iz prometa, uključujući tijekom radnog vremena i izvan radnog vremena. Treba razmotriti mogućnost provođenja simulacija postupka povlačenja iz prometa, a ishod te procjene treba dokumentirati.
4. Proizvodi povučeni iz prometa moraju se identificirati i skladištiti odvojeno u zaštićenom prostoru dok se čeka odluka o njihovom zbrinjavanju. Tijek postupka povlačenja iz prometa mora se evidentirati do njegova završetka i izdavanja završnog izvješća, uključujući usklađenje isporučenih i vraćenih količina dotičnih proizvoda ili serija.
5. Prije pokretanja povlačenja iz prometa treba obavijestiti sva relevantna nadležna tijela, osim ako je potrebno hitno djelovanje kako bi se zaštitilo zdravlje potrošača ili životinja. Nadležna tijela treba obavijestiti i u slučajevima kad se za neispravnu seriju ne predlaže mjera povlačenja iz prometa jer je istekao njezin rok valjanosti.
6. Osim povlačenja iz prometa postoje i druge mjere za smanjenje rizika koje se mogu razmotriti radi upravljanja rizicima neispravnosti u kakvoći, npr. dostava odgovarajućih informacija zdravstvenim radnicima. Takvu mjeru moraju razmotriti i odobriti nadležna tijela.

POGLAVLJE XI.

**ZAVRŠNE ODREDBE**

*Članak 46.*

**Stupanje na snagu i primjena**

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Primjenjuje se od 16. srpnja 2026.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 17. listopada 2025.

*Za Komisiju*  
*Predsjednica*  
Ursula VON DER LEYEN

\_\_\_\_\_

## PRILOG I.

## STERILNI PROIZVODI I ASEPTIČNA PROIZVODNJA

## ODJELJAK I.

## PODRUČJE PRIMJENE

Dodatni zahtjevi utvrđeni u ovom Prilogu primjenjuju se na proizvodnju sterilnih proizvoda i proizvoda koji iziskuju aseptičnu proizvodnju.

## ODJELJAK II.

## OPĆA NAČELA

- II.1. Proizvodnja sterilnih proizvoda podliježe posebnim zahtjevima kako bi se rizik od mikrobiološke kontaminacije i kontaminacije česticama i endotoksinima/pirogenima sveo na najmanju moguću mjeru. Posebno se moraju uzeti u obzir sljedeći aspekti:
- (a) prostori, oprema i procesi moraju biti primjereno dizajnirani, kvalificirani i/ili validirani i prema potrebi se moraju kontinuirano provjeravati. Mora se razmotriti primjena odgovarajućih tehnologija (npr. sustavi barijera s ograničenim pristupom (RABS), izolatori, robotski sustavi, brze/alternativne metode i sustavi stalnog praćenja) radi povećanja zaštite proizvoda od potencijalnih stranih izvora endotoksina/pirogena, kontaminacije česticama i mikrobiološke kontaminacije te kao pomoć pri brzom otkrivanju potencijalnih kontaminanata u okolini i proizvodu;
  - (b) osoblje mora imati odgovarajuće kvalifikacije, iskustvo i izobrazbu s posebnim naglaskom na načelima povezanim sa zaštitom sterilnih proizvoda;
  - (c) procese i sustave praćenja za proizvodnju sterilnih proizvoda osmišljava, pušta u rad, kvalificira, prati i redovito pregledava osoblje s odgovarajućim znanjem, uključujući znanje o aspektima povezanim s procesom te relevantno inženjersko i mikrobiološko znanje;
  - (d) sirovine i materijali za pakiranje moraju se adekvatno kontrolirati i ispitivati kako bi se osiguralo da je razina biološkog opterećenja i endotoksina/pirogena prikladna za korištenje;
  - (e) procesi povezani sa završnom obradom i skladištenjem sterilnih proizvoda ne smiju ugrožavati sterilnost proizvoda. Aspekti koje u tom pogledu treba uzeti u obzir uključuju cjelovitost spremnika i održavanje adekvatnih uvjeta skladištenja;
  - (f) sve neusklađenosti, kao što su nezadovoljavajući rezultati prilikom ispitivanja sterilnosti, odstupanja pri praćenju okoline ili odstupanja od utvrđenih procesa, moraju se adekvatno istražiti prije potvrđivanja / puštanja serije u promet. Istragom se mora utvrditi potencijalni utjecaj na proces i kakvoću proizvoda te na druge procese ili serije. Razlog za uključivanje ili isključivanje proizvoda ili serije iz opsega istrage mora se jasno obrazložiti i evidentirati.
- II.2. Procesima, opremom, prostorima i proizvodnim aktivnostima mora se upravljati u skladu s načelima upravljanja rizikom u kakvoći kako bi se proaktivno utvrdili, procijenili i kontrolirali potencijalni rizici za kakvoću. Samo praćenje ili ispitivanje ne smatra se dovoljnim za osiguravanje sterilnosti.
- II.3. Proizvođač mora izraditi strategiju kontrole kontaminacije koja se mora provoditi na mjestu proizvodnje. Strategija kontrole kontaminacije mora imati za cilj sprečavanje kontaminacije identificiranjem svih kritičnih kontrolnih točaka i ocjenjivanjem djelotvornosti svih kontrola (dizajn, procedure, tehnički i organizacijski aspekti) i mjera praćenja koje se provode radi upravljanja rizicima. Djelotvornost strategije kontrole kontaminacije mora se periodično preispitivati i prema potrebi ažurirati te se njome mora poticati stalno poboljšanje metoda proizvodnje i kontrole.

- II.4. Strategija kontrole kontaminacije obuhvaća više međusobno povezanih mjera koje se obično ocjenjuju, kontroliraju i prate pojedinačno, dok se djelotvornost provedenih mjera ocjenjuje u cjelini.
- II.5. Za izradu strategije kontrole kontaminacije potrebno je temeljito tehničko znanje i znanje o procesima. Potencijalni izvori kontaminacije mogu potjecati od mikrobnih i staničnih ostataka (npr. pirogeni, endotoksini) i čestica (npr. staklo i druge vidljive i nevidljive čestice). Elementi koje treba razmotriti u okviru strategije kontrole kontaminacije među ostalim uključuju:
- dizajn pogona i procesa, uključujući pripadajuću dokumentaciju,
  - prostore i opremu,
  - osoblje,
  - pomoćne sustave,
  - kontrolu sirovina, uključujući procesne kontrole,
  - spremnike za proizvode i zatvarače,
  - odobravanje dobavljača glavnih komponenata i pružatelja kritičnih usluga,
  - upravljanje ugovornim aktivnostima i dostupnost/razmjenu ključnih informacija među stranama,
  - validaciju procesa, uključujući validaciju procesa sterilizacije,
  - preventivno održavanje: održavanje opreme, pomoćnih sustava i prostora (planirano i neplanirano održavanje) kako bi se rizik od kontaminacije sveo na najmanju moguću mjeru,
  - čišćenje i dezinfekciju,
  - sustave praćenja, uključujući ocjenu izvedivosti uvođenja znanstveno utemeljenih, alternativnih metoda kojima se optimira otkrivanje kontaminacije okoline,
  - mehanizme prevencije: analizu trendova, detaljnu istragu, utvrđivanje temeljnih uzroka, korektivne i preventivne mjere te potrebu za sveobuhvatnim istražnim alatima,
  - stalno poboljšanje na temelju informacija dobivenih iz prethodno navedenog.
- II.6. Promjene na postojećim sustavima moraju se procijeniti s obzirom na eventualni utjecaj na strategiju kontrole kontaminacije prije i nakon uvođenja.
- II.7. Proizvođač mora poduzeti sve potrebne korake i mjere opreza kako bi osigurao sterilnost proizvoda proizvedenih u njegovim objektima. Ne smije se oslanjati samo na ispitivanje završnog procesa ili gotovog proizvoda.

### ODJELJAK III.

#### PROSTORI

##### III.1. Opći zahtjevi

- III.1.1. Sterilni proizvodi moraju se proizvoditi u odgovarajućim čistim prostorijama u koje se ulazi kroz garderobe koje služe kao zračne komore za osoblje, opremu i materijale.
- III.1.2. Čiste prostorije i garderobe moraju se održavati u skladu s odgovarajućim standardom čistoće i opskrbljivati zrakom koji je prošao kroz filtre odgovarajuće učinkovitosti. Kontrole i praćenje moraju biti znanstveno opravdani i omogućiti djelotvornu procjenu stanja okoline u čistim prostorijama, zračnim komorama i prijenosnim otvorima.

- III.1.3. Različite operacije pripreme komponenata te pripreme i punjenja proizvoda moraju se provoditi uz odgovarajuće tehničke i operativne mjere odvajanja unutar čiste prostorije ili unutar prostorâ kako bi se spriječila zamjena i kontaminacija.
- III.1.4. Sustavi barijera s ograničenim pristupom<sup>(1)</sup> ili izolatori mogu smanjiti mikrobiološku kontaminaciju povezanu s izravnim ljudskim intervencijama u kritičnoj zoni<sup>(2)</sup>. Stoga se njihova primjena smatra dijelom strategije kontrole kontaminacije; primjena alternativnih pristupa mora se obrazložiti.
- III.1.5. Moraju se primjenjivati sljedeće klase čiste prostorije/zone:
- (a) klasa A: za visokorizične operacije, kao što su linija za aseptičnu obradu, zona punjenja, posuda za dovod čepova, otvoreno primarno pakiranje ili izvođenje aseptičnih spojeva pod zaštitom primarnog zraka<sup>(3)</sup>.  
Uvjeti klase A obično se osiguravaju lokaliziranom zaštitom protoka zraka, kao što su radne stanice s jednosmjernim protokom zraka<sup>(4)</sup> unutar sustava barijera s ograničenim pristupom ili izolatora. Održavanje jednosmjernog protoka zraka mora se dokazati i kvalificirati u cijelom prostoru klase A. Izravna intervencija operatera (npr. bez zaštite tehnologijom barijera i otvora s rukavicama) u prostor klase A mora se svesti na najmanju moguću mjeru;
  - (b) klasa B: čista prostorija koja služi kao neposredno okruženje klase A za aseptičnu pripremu i punjenje (osim za izolatore). Razlike tlaka zraka moraju se stalno pratiti. Ako se koristi tehnologija izolatora, dozvoljena je upotreba čiste prostorije niže klase od klase B (vidjeti odjeljak III. 3.3. ovog Priloga);
  - (c) klase C i D: za manje kritične faze u proizvodnji aseptično punjenih sterilnih proizvoda ili kao neposredno okruženje izolatora. Mogu se koristiti i za pripremu/punjenje završno steriliziranih proizvoda.
- III.1.6. U čistim prostorijama i kritičnim zonama sve izložene površine moraju biti glatke, nepropusne i neprekinute kako bi se rasipanje ili nakupljanje čestica ili mikroorganizama svelo na najmanju moguću mjeru.
- III.1.7. Kako bi se smanjilo nakupljanje prašine i olakšalo čišćenje, ne smije biti udubljenja koja je teško djelotvorno očistiti. Stoga upotrebu izbočenih polica, regala, ormara i opreme treba ograničiti na najmanju moguću mjeru. Vrata moraju biti dizajnirana tako da se izbjegnu udubljenja koja se ne mogu očistiti. Iz tog razloga klizna vrata u pravilu nisu poželjna.
- III.1.8. Za izgradnju čistih prostorija i za predmete koji se u njima koriste moraju se odabrati materijali koji smanjuju stvaranje čestica na najmanju moguću mjeru i omogućavaju višekratnu primjenu sredstava za čišćenje i dezinfekciju te sporicidnih sredstava, prema potrebi.
- III.1.9. Stropovi moraju biti izvedeni i zabrtvljeni tako da se spriječi kontaminacija iz prostora iznad stropa.
- III.1.10. Sudoperi i odvodi nisu dopušteni u prostorima klase A i klase B. U drugim klasama između stroja ili sudopera i odvoda moraju se instalirati zračne barijere. Podni odvodi u čistim prostorijama niže klase moraju biti opremljeni sifonima ili nepovratnim ventilima koji sprečavaju povratni tok te se moraju redovito čistiti, dezinficirati i održavati.

<sup>(1)</sup> Za potrebe ovog Priloga „sustav barijera s ograničenim pristupom” znači sustav koji osigurava zatvoreno, ali ne potpuno zabrtvljeno okruženje koje udovoljava definiranim uvjetima kakvoće zraka, a sastoji se od zatvorenog kućišta s čvrstim stijenkama s integriranim rukavicama za odvajanje njegove unutrašnjosti od okolnog okruženja čiste prostorije. Unutarnje površine sustava barijera s ograničenim pristupom moraju se dezinficirati i dekontaminirati sporicidnim sredstvom. Operateri koriste rukavice, zaštitna poluodijela, sustav/otvore za brzi prijenos i druge integrirane otvore za manipulaciju ili prijenos materijala u unutrašnjost sustava barijera s ograničenim pristupom. Ovisno o dizajnu, vrata se rijetko otvaraju i to samo pod strogim unaprijed utvrđenim uvjetima.

<sup>(2)</sup> Za potrebe ovog Priloga „kritična zona” znači zona unutar prostora aseptične obrade u kojoj su proizvod i kritične površine izloženi okolini.

<sup>(3)</sup> Za potrebe ovog Priloga „primarni zrak” znači filtrirani zrak koji nije prekinut prije kontakta s izloženim proizvodom i površinama koje dolaze u kontakt s proizvodom.

<sup>(4)</sup> Za potrebe ovog Priloga „jednosmjerni protok zraka” znači protok zraka koji se snažno i ravnomjerno kreće u jednom smjeru pri dovoljnoj brzini kako bi se čestice reproducibilno uklanjale iz kritičnog prostora za obradu ili ispitivanja.

- III.1.11. U čiste prostorije dovodi se filtrirani zrak koji održava pozitivni tlak i/ili protok zraka u odnosu na neposredno okruženje niže klase u svim radnim uvjetima te djelotvorno ispire prostor. U susjednim prostorijama različite klase razlika tlaka zraka mora iznositi najmanje 10 paskala (orijentacijska vrijednost). Posebnu pozornost treba obratiti na zaštitu kritične zone.
- III.1.12. Prethodno navedeni zahtjevi u pogledu dovoda zraka i tlaka mogu se prema potrebi izmijeniti ako je to potrebno za izolaciju određenih materijala (npr. patogenih, visokotoksičnih ili radioaktivnih proizvoda ili živih virusnih ili bakterijskih materijala). Izmjena zahtjeva može uključivati zračne komore s pozitivnim ili negativnim tlakom koje sprečavaju da opasni materijal kontaminira okolne prostore. Ako je zbog izolacije nužno da zrak struji u kritičnu zonu, izvor zraka mora biti iz prostora iste ili više klase.
- III.1.13. Za neke operacije može biti potrebno provesti dekontaminaciju objekata (npr. čiste prostorije i sustava grijanja, ventilacije i klimatizacije (HVAC)) i pročišćavanje zraka koji se odvodi iz čistog prostora na temelju procjene rizika (npr. u okviru proizvodnje koja uključuje patogene, visokotoksične ili radioaktivne materijale ili žive virusne ili bakterijske materijale, ako postoji rizik od širenja u okolinu ili ako je otkrivena kontaminacija).
- III.1.14. Obrasci protoka zraka unutar čistih prostorija i zona moraju se vizualizirati i mora se dokazati da zrak ne ulazi iz prostora niže klase u prostore više klase te da ne struji preko manje čistih prostora (npr. preko poda) ili preko operatera i opreme i tako se prenosi kontaminacija u prostor više klase. Posebno se primjenjuje sljedeće:
- (a) ako je potreban jednosmjerni protok zraka, moraju se provesti studije vizualizacije kako bi se utvrdila usklađenost;
  - (b) ako se nakon punjenja zatvoreni proizvodi prenose u susjednu čistu prostoriju niže klase kroz malu izlaznu točku, studijama vizualizacije protoka zraka mora se dokazati da zrak ne ulazi iz čistih prostorija niže klase u prostor klase B;
  - (c) ako se dokaže da cirkuliranje zraka predstavlja rizik od kontaminacije čistog prostora ili kritične zone, moraju se provesti korektivne mjere, kao što je poboljšanje dizajna;
  - (d) studije obrasca protoka zraka moraju se provoditi i u mirovanju i u radu (npr. simuliranje intervencija operatera). Videosnimke obrazaca protoka zraka moraju se čuvati. Rezultati studija vizualizacije protoka zraka moraju se dokumentirati i propisno uzeti u obzir pri utvrđivanju programa praćenja okoline u objektu.
- III.1.15. Između čistih prostorija i/ili između izolatora i njihova okruženja moraju se ugraditi indikatori razlika tlaka zraka. Zadane vrijednosti i kritičnost razlika tlaka zraka moraju se uzeti u obzir u strategiji kontrole kontaminacije. Razlike tlaka zraka koje su utvrđene kao kritične moraju se stalno pratiti i evidentirati. Mora postojati sustav upozorenja koji odmah dojavljuje i upozorava operatere na svaki kvar u dovodu zraka ili na smanjenje razlika tlaka zraka (ispod zadanih graničnih vrijednosti za one koje su utvrđene kao kritične). Signal upozorenja ne smije biti moguće poništiti bez procjene i mora se uspostaviti postupak u kojem su navedeni koraci koje treba poduzeti ako se oglasi signal upozorenja. Ako su postavljene odgode alarma, one se moraju ocijeniti i obrazložiti. Ostale razlike tlaka zraka moraju se pratiti i evidentirati u pravilnim vremenskim razmacima.
- III.1.16. Objekti se moraju projektirati tako da omogućuju promatranje proizvodnih aktivnosti iz prostora izvan prostora klase A i B (npr. ugradnjom prozora ili daljinski upravljanih kamera s punim pogledom na prostor i procese kako bi se omogućilo promatranje i nadzor bez ulaska). Taj zahtjev treba poštovati pri projektiranju novih ili obnovi postojećih objekata.

### III.2. Prijenos opreme i materijala i kretanje osoblja

- III.2.1. Prijenos opreme i materijala u i iz čistih prostorija i kritičnih zona jedan je od najvećih potencijalnih izvora kontaminacije i stoga se moraju provoditi odgovarajuće kontrole. Posebice, materijal, oprema i komponente se u prostore klase A ili B moraju prenositi jednosmjernim procesom. Predmeti se po mogućnosti moraju sterilizirati i unositi u te prostore kroz prolazne sterilizatore (npr. kroz autoklav s dvostrukim vratima ili peć/tunel za depirogenizaciju) ugrađene u zid. Ako sterilizacija tijekom prijenosa predmeta nije moguća, mora se provoditi validirani postupak kojim se postiže isti cilj sprečavanja kontaminacije (npr. primjena djelotvornog procesa dezinfekcije pri prijenosu, sustava brzog prijenosa za izolatore ili, za plinovite ili tekuće materijale, filtra koji zadržava bakterije). Uklanjanje predmeta iz prostora klase A i B (npr. materijala, otpada, uzoraka iz okoline) mora se provoditi putem zasebnog jednosmjernog procesa. Ako to nije moguće, mora se razmotriti vremensko razdvajanje kretanja (dolazni/izlazni materijal) i moraju se provoditi adekvatne kontrole da bi se spriječila potencijalna kontaminacija.
- III.2.2. U prostore klase A ili klase B se kroz zračne komore ili prijenosne otvore smiju prenositi samo materijali i oprema koji su uvršteni na odobreni popis sastavljen na temelju procjene tijekom validacije procesa prijenosa. Svi neodobreni predmeti koji se trebaju prenijeti moraju se prethodno odobriti kao iznimka.
- III.2.3. Pri premještanju materijala ili opreme iz prostora niže klase ili neklasificiranog prostora u čisti prostor više klase mora se obaviti čišćenje i dezinfekcija razmjerno rizicima. Oprema i materijali (namijenjeni za upotrebu u prostoru klase A) moraju biti zaštićeni pri prolazu kroz prostor klase B. Moraju se primjenjivati i evidentirati odgovarajuće mjere procjene i ublažavanja rizika, uključujući poseban program dezinfekcije i praćenja koji je odobrio odjel odgovoran za osiguravanje kakvoće.
- III.2.4. Zračne komore moraju se dizajnirati i koristiti tako da omoguće fizičko odvajanje i mikrobiološku kontaminaciju i kontaminaciju česticama različitih prostora svedu na najmanju moguću mjeru te se moraju koristiti za materijale i osoblje koji se kreću između prostora različitih klasa. Kad god je to moguće, zračne komore koje služe za kretanje osoblja moraju biti odvojene od onih koje se koriste za premještanje materijala. Ako to nije moguće, mora se razmotriti vremenski razdvojeno kretanje (osoblje/materijal). Zračne se komore moraju djelotvorno ispirati filtriranim zrakom kako bi se održavala klasa čiste prostorije. Završna faza zračne komore „u mirovanju” mora biti iste klase čistoće (vijabilne čestice i ukupne čestice) kao i čista prostorija u koju vodi. Poželjne su odvojene garderobe za ulaz i izlaz iz prostora klase B. Ako to nije moguće, mora se razmotriti vremensko razdvajanje aktivnosti (ulaz/izlaz). Ako je rizik od kontaminacije visok, moraju se koristiti odvojene garderobe za ulaz i izlaz iz proizvodnih prostora.
- III.2.5. Pri dizajniranju zračnih komora moraju se uzeti u obzir sljedeći aspekti:
- zračne komore za osoblje <sup>(5)</sup>: u pravilu se umivaonici za pranje ruku smiju nalaziti samo u prvom dijelu garderobe i ne smiju biti prisutni u garderobama kroz koje se izravno ulazi u prostor klase B,
  - zračne komore za materijale <sup>(6)</sup>: zračne komore i prijenosni otvori moraju biti izvedeni tako da štite okolinu više klase, na primjer djelotvornim ispiranjem aktivnim dovodom filtriranog zraka.
- Na prijenosnim otvorima i zračnim komorama (za materijal i osoblje) ulazna i izlazna vrata ne smiju se otvarati istodobno. Za zračne komore koje vode u prostore klase A i B mora se koristiti sustav blokiranja. Za zračne komore koje vode u prostore klase C i D mora biti postavljen barem sustav za vizualno i/ili zvučno upozoravanje. Ako je to potrebno da bi prostor ostao odvojen, mora se provoditi vremenska zadržka između zatvaranja i otvaranja međusobno blokiranih vrata.

<sup>(5)</sup> Za potrebe ovog Priloga „zračna komora za osoblje” znači prostor povećane čistoće koji služi za ulazak osoblja (npr. iz prostora klase D u prostor klase C ili iz prostora klase C u prostor klase B).

<sup>(6)</sup> Za potrebe ovog Priloga „zračna komora za materijal” znači prostor koji se koristi za prijenos materijala i opreme.

### III.3. Tehnologije barijera

III.3.1. Izolatori i sustavi barijera s ograničenim pristupom i povezani procesi moraju biti dizajnirani tako da pružaju zaštitu odvajanjem okoline klase A od okoline susjedne prostorije. Opasnosti uzrokovane unošenjem ili uklanjanjem predmeta tijekom obrade moraju se svesti na najmanju moguću mjeru primjenom odgovarajućih tehnologija ili validiranih sustava.

III.3.2. Dizajn korištenih procesa i tehnologije mora jamčiti održavanje odgovarajućih uvjeta u kritičnoj zoni radi zaštite izloženog proizvoda tijekom operacija.

(a) Zahtjevi za izolatore:

- otvoreni izolatori moraju biti dizajnirani tako da osiguravaju uvjete klase A sa zaštitom primarnim zrakom u kritičnoj zoni i jednosmjernim protokom zraka koji struji preko i dalje od izloženih proizvoda tijekom obrade,
- zatvoreni izolatori moraju biti dizajnirani tako da osiguravaju uvjete klase A s adekvatnom zaštitom izloženih proizvoda tijekom obrade. Protok zraka ne mora biti u potpunosti jednosmjernan u zatvorenim izolatorima u kojima se provode jednostavne operacije. Međutim, turbulentno strujanje zraka <sup>(7)</sup> ne smije povećavati rizik od kontaminacije izloženog proizvoda. Ako su linije za obradu instalirane u zatvorene izolatore, moraju se osigurati uvjeti klase A sa zaštitom primarnim zrakom u kritičnoj zoni i jednosmjernim protokom zraka koji struji preko i dalje od izloženih proizvoda tijekom obrade,
- izolatori s negativnim tlakom moraju se koristiti samo ako je nužno izolirati proizvod (npr. radiofarmaceutske proizvode) te se moraju primjenjivati posebne mjere za kontrolu rizika kako ne bi došlo do ugrožavanja kritične zone.

(b) Zahtjevi za sustave barijera s ograničenim pristupom: sustavi barijera s ograničenim pristupom moraju biti dizajnirani tako da osiguravaju uvjete klase A s jednosmjernim protokom zraka i zaštitom primarnim zrakom u kritičnoj zoni. Mora se održavati pozitivan protok zraka iz kritične zone u neposredno okruženje.

III.3.3. Neposredno okruženje izolatora ili sustava barijera s ograničenim pristupom mora omogućiti da se rizik od prijenosa kontaminacije svede na najmanju moguću mjeru.

(a) Zahtjevi za izolatore:

- primijenjena klasifikacija okruženja mora se temeljiti na procjeni rizika i obrazložiti kao dio strategije kontrole kontaminacije. Neposredno okruženje otvorenih izolatora u pravilu mora odgovarati najmanje klasi C, a okruženje zatvorenih izolatora najmanje klasi D,
- ključni aspekti pri provedbi procjene rizika za strategiju kontrole kontaminacije izolatora uključuju program biološke dekontaminacije, opseg automatizacije, utjecaj manipulacija rukavicama koje potencijalno mogu ugroziti zaštitu kritičnih točaka procesa primarnim zrakom, utjecaj potencijalnog gubitka cjelovitosti barijere/rukavica, korištene mehanizme prijenosa i aktivnosti kao što su postavljanje ili održavanje zbog kojih može biti potrebno otvoriti vrata prije završne biološke dekontaminacije izolatora. Ako se utvrde dodatni rizici za proces, mora se primijeniti viša klasa okruženja osim ako je drukčije opravdano u strategiji kontrole kontaminacije,
- studije obrazaca protoka zraka moraju se provoditi na sučeljima otvorenih izolatora kako bi se dokazala odsutnost prodora zraka.

<sup>(7)</sup> Za potrebe ovog Priloga „turbulentno strujanje zraka” znači protok zraka koji nije jednosmjernan. Turbulentno strujanje zraka u čistim prostorijama čistu prostoriju mora ispirati s pomoću miješajućeg strujanja i kakvoću zraka održavati na prihvatljivoj razini.

- (b) Zahtjevi za sustave barijera s ograničenim pristupom: neposredno okruženje sustava barijera s ograničenim pristupom koji se koristi za aseptičnu obradu mora odgovarati najmanje klasi B te se moraju provesti studije obrazaca protoka zraka kako bi se dokazalo da nema prodora zraka pri intervencijama, uključujući otvore vrata, ako je primjenjivo.

III.3.4. Materijali koji se koriste za sustave s rukavicama (za izolatore i sustave barijera s ograničenim pristupom) moraju imati odgovarajuću mehaničku i kemijsku otpornost. Učestalost zamjene rukavica mora se utvrditi u okviru strategije kontrole kontaminacije.

- (a) Zahtjevi za izolatore:

- ispitivanje nepropusnosti sustava s rukavicama mora se provoditi primjenom odgovarajuće metodologije uzimajući u obzir predviđenu namjenu i uključene rizike. Ispitivanje se mora provoditi u utvrđenim vremenskim razmacima. Općenito, ispitivanje cjelovitosti rukavica mora se provoditi barem na početku i na kraju svake serije ili kampanje. Ovisno o duljini kampanje može biti potrebno dodatno testiranje cjelovitosti rukavica.

Praćenje cjelovitosti rukavica mora uključivati vizualni pregled pri svakoj upotrebi i nakon svake manipulacije koja može utjecati na cjelovitost sustava.

Za aktivnosti ručne aseptične obrade (tj. operater ručno miješa, puni, postavlja i/ili zatvara otvoreni spremnik sa sterilnim proizvodom) u slučaju proizvodnje jedne jedinice ili male serije, učestalost provjere cjelovitosti može se temeljiti na drugim kriterijima, kao što su početak i kraj svakog proizvodnog postupka,

- ispitivanje cjelovitosti i nepropusnosti sustava izolatora mora se provoditi u utvrđenim vremenskim razmacima.

- (b) Zahtjevi za sustave barijera s ograničenim pristupom: rukavice koje se koriste u prostoru klase A moraju se sterilizirati prije ugradnje i sterilizirati ili djelotvorno biološki dekontaminirati validiranom metodom prije svake proizvodne kampanje. Ako tijekom operacije dođe do izlaganja neposrednom okruženju, nakon svakog izlaganja mora se provesti dezinfekcija odobrenom metodom. Rukavice se moraju vizualno pregledati pri svakoj upotrebi, a periodično se mora provesti ispitivanje cjelovitosti.

III.3.5. Metode dekontaminacije (čišćenje i biološka dekontaminacija te inaktivacija bioloških materijala, ako je primjenjivo) moraju se propisno dokumentirati. Proces čišćenja prije faze biološke dekontaminacije ključan je jer svi zaostali ostaci mogu narušiti djelotvornost procesa dekontaminacije. Mora se dokazati da korištena sredstva za čišćenje i biološku dekontaminaciju nemaju štetan utjecaj na proizvod proizveden unutar sustava barijera s ograničenim pristupom ili izolatora.

- (a) Zahtjevi za izolatore: proces biološke dekontaminacije unutrašnjosti mora biti automatiziran, validiran i kontroliran unutar utvrđenih parametara ciklusa i mora uključivati sporicidno sredstvo u odgovarajućem obliku (npr. u obliku plina ili pare). Rukavice se moraju prikladno rastegnute s odvojenim prstima kako bi se osigurao kontakt sa sredstvom. Korištenim metodama (čišćenje i sporicidna biološka dekontaminacija) moraju se ukloniti vijabilni mikroorganizmi s unutarnjih površina i kritične zone izolatora.
- (b) Zahtjevi za sustave barijera s ograničenim pristupom: sporicidna dezinfekcija mora uključivati rutinsku primjenu sporicidnog sredstva s pomoću metode koja je validirana i za koju je dokazano da pokriva sva područja unutarnjih površina i jamči prikladnu okolinu za aseptičnu obradu.

### III.4. Kvalifikacija opreme za čiste prostorije i čisti zrak

- III.4.1. Čiste prostorije i oprema za čisti zrak, kao što su jedinice s jednosmjernim protokom zraka <sup>(8)</sup>, sustavi barijera s ograničenim pristupom i izolatori, koji se koriste za proizvodnju sterilnih proizvoda / aseptičnu proizvodnju, moraju se kvalificirati u skladu s potrebnim karakteristikama okoline. Svaka proizvodna operacija zahtijeva odgovarajuću razinu čistoće okoline za stanje „u radu” kako bi se rizik od kontaminacije proizvoda ili materijala kojima se rukuje sveo na najmanju moguću mjeru. Odgovarajuće razine čistoće moraju se održavati i „u mirovanju” i u „radu”.
- III.4.2. Čiste prostorije i oprema za čisti zrak moraju se kvalificirati u skladu s Prilogom V. Kvalifikacijom čistih prostorija i opreme za čisti zrak ocjenjuje se razina usklađenosti klasificirane čiste prostorije i opreme za čisti zrak s relevantnim zahtjevima uzimajući u obzir predviđenu namjenu <sup>(9)</sup>. Zahtjevi za kvalifikaciju obuhvaćaju sljedeće (ako je relevantno za dizajn/rad instalacije):
- ispitivanje nepropusnosti i cjelovitosti ugrađenog sustava filtracije,
  - ispitivanja protoka zraka – volumen i brzina,
  - ispitivanje razlike tlaka zraka,
  - ispitivanje i vizualizacija smjera protoka zraka,
  - mikrobiološka kontaminacija iz zraka i površinska kontaminacija,
  - ispitivanje mjerenja temperature,
  - ispitivanje relativne vlažnosti,
  - ispitivanje oporavka,
  - ispitivanje nepropusnosti izoliranog sustava.
- III.4.3. Klasifikacija čiste prostorije provodi se u okviru kvalifikacije čiste prostorije. Klasifikacijom čiste prostorije procjenjuje se razina čistoće zraka mjerenjem ukupne koncentracije čestica. Aktivnosti klasifikacije moraju se planirati i provoditi tako da se spriječi bilo kakav utjecaj na kakvoću procesa ili proizvoda. Na primjer, početna klasifikacija mora se provesti tijekom simuliranih operacija, a reklasifikacija tijekom simuliranih operacija ili tijekom simulacije aseptičnog procesa.
- III.4.4. Za klasifikaciju čiste prostorije treba izmjeriti ukupnu količinu čestica veličine jednake ili veće od 0,5 i 5 µm. Mjerenje se mora provesti u mirovanju i tijekom simuliranih operacija u skladu s graničnim vrijednostima navedenima u tablici 1.
- „U mirovanju” znači da su instalirani svi pomoćni sustavi, uključujući funkcionalni sustav grijanja, ventilacije i klimatizacije, i da je ugrađena glavna oprema za proizvodnju u skladu sa specifikacijama, ali ne rade i nema osoblja u prostoriji.
  - Ukupne granične vrijednosti čestica navedene u tablici 1 za stanje „u mirovanju” moraju se postići nakon faze „čišćenja” po završetku operacija i aktivnosti pražnjenja/čišćenja linije. Trajanje faze „čišćenja” (orijentacijska vrijednost manje od 20 minuta) mora se odrediti tijekom kvalifikacije prostorija, dokumentirati i poštovati tijekom postupaka kako bi se ponovno uspostavilo kvalificirano stanje čistoće ako je narušeno tijekom rada.

<sup>(8)</sup> Za potrebe ovog Priloga „jedinica s jednosmjernim protokom zraka” znači ormar u koji se dovodi filtrirani jednosmjerno strujajući zrak. Taj pojam je zamjenjiv s pojmom „jedinica za laminarni protok zraka”.

<sup>(9)</sup> Važno je napomenuti da je kvalifikacija čistih prostorija odvojeni proces od praćenja okoline.

- „U radu” znači da je dovršena ugradnja čiste prostorije, da je sustav grijanja, ventilacije i klimatizacije u potpunosti u funkciji i da je oprema ugrađena i radi u načinu rada koji je odredio proizvođač te je prisutan maksimalni broj osoblja koje obavlja ili simulira rutinske radne operacije.

Tablica 1.

**Najveća dopuštena ukupna koncentracija čestica za klasifikaciju**

| Klasa | Najviše granične vrijednosti za ukupne čestice $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                                                       | Najviše granične vrijednosti za ukupne čestice $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                                                       |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|       | u mirovanju                                                                      | u radu                                                | u mirovanju                                                                    | u radu                                                |
| A     | 3 520                                                                            | 3 520                                                 | nije utvrđeno <sup>(1)</sup>                                                   | nije utvrđeno <sup>(1)</sup>                          |
| B     | 3 520                                                                            | 352 000                                               | nije utvrđeno <sup>(1)</sup>                                                   | 2 930                                                 |
| C     | 352 000                                                                          | 3 520 000                                             | 2 930                                                                          | 29 300                                                |
| D     | 3 520 000                                                                        | nije unaprijed <sup>(2)</sup> utvrđeno <sup>(b)</sup> | 29 300                                                                         | nije unaprijed <sup>(2)</sup> utvrđeno <sup>(b)</sup> |

<sup>(1)</sup> U relevantnim slučajevima u skladu sa strategijom kontrole kontaminacije ili povijesnim trendovima može se razmotriti klasifikacija koja obuhvaća čestice veličine  $5 \mu\text{m}$ .

<sup>(2)</sup> Za klasu D granične vrijednosti za stanje „u radu” nisu unaprijed utvrđene. Proizvođač mora utvrditi relevantne granične vrijednosti za stanje „u radu” na temelju procjene rizika i rutinskih podataka, ako je primjenjivo.

- III.4.5. Za klasifikaciju čiste prostorije mora se poštovati minimalni broj mjesta uzorkovanja i njihov položaj kako je utvrđeno u dijelu 1. norme ISO 14644. Za prostor aseptične obrade i njegovo neposredno okruženje (prostor klase A odnosno klase B) moraju se razmotriti dodatna prikladna mjesta uzorkovanja s obzirom na rizike te se moraju procijeniti svi kritični prostori obrade kao što su mjesta za punjenje i posude za dovod materijala za zatvaranje spremnika. Kritična mjesta obrade moraju se utvrditi na temelju dokumentirane procjene rizika i poznavanja procesa i operacija koji se provode u tom prostoru.

- III.4.6. Brzina zraka koji dovode sustavi s jednosmjernim protokom zraka mora biti jasno obrazložena u protokolu kvalifikacije, uključujući mjesto za mjerenje brzine zraka. Brzina zraka se projektira, mjeri i održava tako da se zajamči da odgovarajuće jednosmjerno strujanje zraka štiti proizvod i otvorene komponente na radnom mjestu (npr. pri visokorizičnim operacijama i u slučaju kad su proizvod i/ili komponente izloženi). Sustavi s jednosmjernim protokom zraka moraju osigurati homogenu brzinu zraka u rasponu  $0,36 - 0,54 \text{ m/s}$  (orijentacijska vrijednost) na radnom mjestu, osim ako je drukčije znanstveno opravdano u strategiji kontrole kontaminacije. Studije vizualizacije protoka zraka moraju biti u korelaciji s mjerenjem brzine zraka.

- III.4.7. Razina mikrobiološke kontaminacije čistih prostorija mora se odrediti u okviru kvalifikacije čiste prostorije. Broj mjesta uzorkovanja mora se temeljiti na dokumentiranoj procjeni rizika i rezultatima dobivenima pri klasifikaciji prostorije, studijama vizualizacije zraka i poznavanju procesa i operacija koji se provode u tom prostoru. Najviše granične vrijednosti mikrobiološke kontaminacije tijekom kvalifikacije za svaku klasu navedene su u tablici 2. Kvalifikacija mora uključivati stanje „u mirovanju” i stanje „u radu”.

Tablica 2.

**Najveća dopuštena razina mikrobiološke kontaminacije tijekom kvalifikacije**

| Klasa | Uzorak zraka<br>CFU <sup>(1)</sup> /m <sup>3</sup> | Taložne ploče (promjer 90 mm)<br>CFU/4 sata <sup>(2)</sup> | Kontaktne ploče (promjer 55 mm)<br>CFU/ploča |
|-------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| A     | Nema rasta                                         |                                                            |                                              |
| B     | 10                                                 | 5                                                          | 5                                            |
| C     | 100                                                | 50                                                         | 25                                           |
| D     | 200                                                | 100                                                        | 50                                           |

(<sup>1</sup>) Za potrebe ovog Priloga „jedinica koja tvori kolonije” ili „CFU” znači jedna kolonija koja se može otkriti i potječe od jednog ili više mikroorganizama. Jedinice koje tvore kolonije obično se izražavaju kao CFU po ml za tekuće uzorke, CFU po m<sup>3</sup> za uzorak zraka i CFU po uzorku za uzorke prikupljene na krutoj podlozi kao što su taložne ploče ili kontaktne ploče.

(<sup>2</sup>) Taložne ploče moraju biti izložene tijekom trajanja operacija i moraju se prema potrebi mijenjati nakon najviše četiri sata. Vrijeme izlaganja mora se temeljiti na studijama oporavka i ne smije se dopustiti isušivanje korištenih hranjivih podloga.

*Napomena 1:* Sve metode navedene za određenu klasu u tablici primjenjuju se za kvalifikaciju prostora te utvrđene klase. Ako se ne primjenjuje jedna od metoda iz tablice ili se primjenjuju alternativne metode, primijenjeni pristup mora se primjereno obrazložiti.

*Napomena 2:* Granične vrijednosti se u cijelom dokumentu izražavaju u jedinicama CFU. Ako se koriste različite ili nove tehnologije u kojima se rezultati prikazuju na neki drugi način, a ne u jedinicama CFU, proizvođač mora znanstveno opravdati primijenjene granične vrijednosti i po mogućnosti ih dovesti u korelaciju s jedinicom CFU.

*Napomena 3:* Za kvalifikaciju zaštitne odjeće osoblja moraju se primjenjivati granične vrijednosti za kontaktne ploče i otiske rukavica navedene u tablici 6.

*Napomena 4:* Metode uzorkovanja ne smiju predstavljati rizik od kontaminacije za proizvodne operacije.

III.4.8. Rekvalifikacija čistih prostorija i opreme za čisti zrak mora se provoditi periodično u skladu s utvrđenim postupcima. Rekvalifikacija obuhvaća barem sljedeće:

- klasifikaciju čistih prostorija (ukupna koncentracija čestica),
- ispitivanje cjelovitosti završnih filtara,
- mjerenje volumena protoka zraka,
- provjeru razlike tlaka zraka između prostorija,
- ispitivanje brzine zraka: ovo je ispitivanje potrebno za zone punjenja s jednosmjernim protokom zraka (npr. pri punjenju završno steriliziranih proizvoda ili za okruženje za klasu A i sustav barijera s ograničenim pristupom). U slučaju prostora klase B, C i D, ispitivanje brzine zraka mora se temeljiti na procjeni rizika koja se mora dokumentirati kao dio strategije kontrole kontaminacije. Naposljetku, za klase u kojima protok zraka nije jednosmjernan, ispitivanje brzine zraka zamjenjuje se mjerenjem s ispitivanjem oporavka.

III.4.9. Maksimalni vremenski interval za rekvalifikaciju prostora klase A i B iznosi 6 mjeseci, a za prostore klase C i D najviše 12 mjeseci.

Osim toga, odgovarajuća rekvalifikacija koja obuhvaća barem prethodno navedena ispitivanja mora se provesti i nakon dovršetka korektivne mjere provedene radi ispravljanja neusklađenosti opreme ili prostora ili, prema potrebi, nakon promjena opreme, prostora ili procesa. Primjeri promjena koje zahtijevaju rekvalifikaciju uključuju prekid kretanja zraka koji utječe na rad instalacije, promjenu dizajna čiste prostorije ili parametara radnih postavki sustava grijanja, ventilacije i klimatizacije ili aktivnosti održavanja koje utječu na rad instalacije (npr. zamjena završnih filtara).

**III.5. Dezinfekcija**

- III.5.1. Posebna se pozornost mora posvetiti dezinfekciji čistih prostorija. Čiste prostorije moraju se temeljito čistiti i dezinficirati u skladu s pisanim programom. Mora se koristiti više od jedne vrste sredstava za dezinfekciju kako bi njihova kombinirana upotreba, ako imaju različite načine djelovanja, bila djelotvorna protiv bakterija i gljivica. Dezinfekcija mora uključivati periodičnu upotrebu sporiciidnog sredstva. Program dezinfekcije mora se redovito pratiti radi ocjene njegove djelotvornosti i otkrivanja promjena u vrstama mikrobne flore (npr. organizmi otporni na režim dezinfekcije koji se trenutačno primjenjuje).

Kako bi dezinfekcija bila djelotvorna, potrebno je prethodno obaviti čišćenje radi uklanjanja površinske kontaminacije. Osim toga, u nekim je slučajevima potrebno provesti čišćenje kako bi se djelotvorno uklonili ostaci sredstva za dezinfekciju.

- III.5.2. Proces dezinfekcije mora se validirati. Validacijskim studijama mora se dokazati prikladnost i djelotvornost sredstava za dezinfekciju pri načinu njihove primjene i na vrsti površinskog materijala, ili reprezentativnog materijala ako je to opravdano, te se njima moraju potkrijepiti rokovi valjanosti pripremljenih otopina pri upotrebi.

- III.5.3. Sredstva za dezinfekciju i deterdženti koji se koriste u prostorima klase A i klase B moraju biti sterilni prije upotrebe. Sredstva za dezinfekciju koja se koriste u klasama C i D također mogu biti sterilni ako se to smatra potrebnim u okviru strategije kontrole kontaminacije. Ako sredstva za dezinfekciju i deterdžente razrjeđuje/priprema proizvođač sterilnog proizvoda, ti se postupci moraju provoditi tako da se spriječi kontaminacija te se mora pratiti mikrobiološka kontaminacija. Razrijeđena sredstva moraju se čuvati u prethodno očišćenim (i prema potrebi steriliziranim) spremnicima i smiju se čuvati samo tijekom odgovarajućeg definiranog razdoblja. Ako se sredstva za dezinfekciju i deterdženti isporučuju spremni za upotrebu, mogu se prihvatiti rezultati certifikata analize ili certifikata o sukladnosti pod uvjetom da je uspješno provedena odgovarajuća kvalifikacija dobavljača.

- III.5.4. Ako se čiste prostorije i pripadajuće površine dezinficiraju fumigacijom ili parom (npr. parom vodikovog peroksida), mora biti poznata i validirana djelotvornost sredstva za fumigaciju i korištenog disperzijskog sustava.

**ODJELJAK IV.****OPREMA**

- IV.1. Mora postojati detaljan opis opreme u pisanom obliku (uključujući dijagrame procesa i instrumenata, prema potrebi). Taj opis mora biti sastavni dio paketa početne kvalifikacije i mora se ažurirati.

- IV.2. Moraju se utvrditi zahtjevi za praćenje opreme kao dio kvalifikacije. Događaji koji aktiviraju alarme u procesima i opremi moraju se potvrditi i ocijeniti s obzirom na trendove. Učestalost procjene alarma mora se temeljiti na njihovoj kritičnosti (kritični alarmi moraju se odmah preispitati).

- IV.3. U mjeri u kojoj je to moguće, oprema, uređaji i instalacije moraju biti dizajnirani i izvedeni tako da se operacije, održavanje i popravci mogu obavljati izvan čiste prostorije. Ako se održavanje mora provesti u čistoj prostoriji i nije moguće održati zahtijevane standarde čistoće i/ili asepsa, mora se razmotriti uvođenje mjera opreza kao što je ograničavanje pristupa radnom prostoru na utvrđeno osoblje ili izrada jasno definiranih radnih protokola i postupaka održavanja. Potrebno je razmotriti i uvođenje dodatnog čišćenja, dezinfekcije i praćenja okoline. Ako je potrebna sterilizacija opreme, ona se kad god je to moguće mora provoditi nakon ponovnog sklapanja.

- IV.4. Proces čišćenja mora se validirati kao adekvatan za uklanjanje svih ostataka ili otpada koji mogu štetno utjecati na djelotvornost korištenog sredstva za dezinfekciju te za smanjivanje na najmanju moguću mjeru kemijske, mikrobiološke i kontaminacije proizvoda česticama tijekom procesa i prije dezinfekcije.

- IV.5. U slučaju aseptičnih procesa, dijelovi u izravnom i neizravnom kontaktu s proizvodom moraju se sterilizirati. Za potrebe ispunjavanja ovog zahtjeva „dijelovi u izravnom kontaktu s proizvodom” dijelovi su opreme kroz koje prolazi proizvod, kao što su igle za punjenje ili crpka, a „dijelovi u neizravnom kontaktu s proizvodom” su oni dijelovi opreme koji nisu u kontaktu s proizvodom, ali mogu doći u kontakt s drugim steriliziranim površinama koje su kritične za cjelokupnu sterilnost proizvoda (npr. sterilizirani predmeti kao što su posude za dovod čepova i vodilice te sterilizirane komponente).
- IV.6. Sva oprema kao što su sterilizatori, sustavi za pripremu zraka (uključujući filtriranje zraka) i sustavi za vodu moraju se kvalificirati, pratiti i planski održavati. Nakon dovršetka održavanja mora se odobriti njihovo vraćanje u upotrebu.
- IV.7. Ako je potrebno provesti neplanirano održavanje opreme kritične za sterilnost proizvoda, mora se procijeniti i evidentirati potencijalni utjecaj na sterilnost proizvoda.
- IV.8. Transportna vrpca ne smije prolaziti kroz pregradu između prostora klase A ili B i prostora obrade niže čistoće zraka, osim ako se sama vrca neprekidno sterilizira (npr. u sterilizacijskom tunelu).
- IV.9. Brojači čestica, uključujući cijev za uzorkovanje, moraju se kvalificirati. Za promjer cijevi i polumjere savijanja uzimaju se u obzir specifikacije koje je preporučio proizvođač. Cijev obično ne smije biti dulja od 1 m, osim ako je to opravdano, a broj savijanja mora biti što manji. Za klasifikaciju se upotrebljavaju prijenosni brojači čestica s kratkom cijevi za uzorkovanje. U sustavima s jednosmjernim protokom zraka moraju se koristiti izokinetičke sonde za uzorkovanje<sup>(10)</sup>. Sonde moraju biti ispravno usmjerene i postavljene što bliže kritičnom mjestu kako bi se osiguralo da su uzorci reprezentativni.

## ODJELJAK V.

### POMOĆNI SUSTAVI

- V.1. **Opći zahtjevi**
- V.1.1. Vrsta i opseg kontrola koje se primjenjuju za pomoćne sustave moraju biti razmjerni riziku za kakvoću proizvoda povezanom s pomoćnim sustavom. Utjecaj pomoćnog sustava na kakvoću proizvoda mora se utvrditi na temelju procjene rizika i dokumentirati kao dio strategije kontrole kontaminacije.
- Općenito se može smatrati da su sljedeći pomoćni sustavi povezani s većim rizikom:
- pomoćni sustavi koji su u izravnom kontaktu s proizvodom, npr. voda za pranje i ispiranje, plinovi i para za sterilizaciju,
  - materijali koji dolaze u kontakt s proizvodom i koji će u konačnici postati dio proizvoda,
  - površine koje dolaze u kontakt s proizvodom,
  - pomoćni sustavi koji na drugi način izravno utječu na proizvod.
- V.1.2. Pomoćni sustavi moraju se projektirati, ugraditi, kvalificirati, koristiti, održavati i pratiti na način koji osigurava da pomoćni sustav funkcionira u skladu s očekivanjima.
- V.1.3. Rezultati kritičnih parametara i kritičnih atributa kakvoće visokorizičnih pomoćnih sustava moraju se redovito podvrgavati analizi trendova kako bi se osiguralo da su kapaciteti sustava i dalje prikladni.

<sup>(10)</sup> Za potrebe ovog Priloga „izokinetička sonda za uzorkovanje” znači sonda za uzorkovanje dizajnirana da što manje remeti zrak tako da u mlaznicu ulaze iste čestice koje bi kroz to mjesto prolazile da nema mlaznice (tj. uvjet uzorkovanja pri kojem je srednja brzina zraka koji ulazi kroz ulaz sonde za uzorkovanje gotovo jednaka ( $\pm 20\%$ ) srednjoj brzini protoka zraka na tom mjestu).

V.1.4. Evidencija o ugradnji pomoćnih sustava mora se čuvati tijekom cijelog životnog vijeka pomoćnog sustava, uključujući nacрте i shematske prikaze, građevne materijale i specifikacije sustava. Važne informacije koje se moraju čuvati uključuju:

- smjer protoka, nagibe, promjer i duljinu cjevovoda,
- podatke o spremniku i posudi,
- ventile, filtre, odvode, točke uzorkovanja i upotrebe.

V.1.5. U čistim sobama ne smiju se nalaziti cijevi, vodovi i drugi pomoćni sustavi. Ako se to ne može izbjeći, moraju se ugraditi tako da ne stvaraju udubljenja, nezabrtvljene otvore ili površine koje se teško čiste. Osim toga, ugradnja mora biti izvedena tako da se omogući čišćenje i dezinfekcija vanjske površine cijevi.

## V.2. Sustavi za vodu <sup>(11)</sup>

V.2.1. Uređaji za pročišćavanje vode i distribucijski sustavi moraju se dizajnirati, izgraditi, instalirati, pustiti u rad, kvalificirati, pratiti i održavati tako da se spriječi mikrobiološka kontaminacija i omogući pouzdan izvor vode odgovarajuće kakvoće. Posebno se moraju poduzeti mjere kako bi se rizik od prisutnosti čestica, mikrobiološke kontaminacije/proliferacije i endotoksina/pirogena sveo na najmanju moguću mjeru (npr. nagib cijevi koji omogućuje potpuno pražnjenje i izbjegavanje mrtvih segmenata cijevi <sup>(12)</sup>). Ako su u sustav uključeni filtri, posebna se pozornost mora posvetiti njihovu praćenju i održavanju.

V.2.2. Sustavi za vodu moraju se kvalificirati i validirati kako bi se održale odgovarajuće razine fizičke, kemijske i mikrobiološke kontrole, uzimajući u obzir učinak sezonskih varijacija.

V.2.3. Protok vode kroz cijevi u sustavima za distribuciju vode mora biti turbulentan kako bi se rizik od prijanjanja mikroba i stvaranja biofilma sveo na najmanju moguću mjeru. Brzina protoka mora se utvrditi tijekom kvalifikacije i rutinski pratiti.

V.2.4. Voda za injekcije mora se proizvoditi od vode koja je u skladu sa specifikacijama utvrđenima tijekom postupka kvalifikacije te se mora skladištiti i distribuirati tako da se rizik od rasta mikroba svede na najmanju moguću mjeru (npr. stalnom cirkulacijom pri temperaturi višoj od 70 °C). Nadalje, voda za injekcije mora se proizvoditi destilacijom ili procesom pročišćavanja koji je istovrijedan destilaciji, kao što su reverzna osmoza u kombinaciji s drugim odgovarajućim tehnikama kao što je elektrodeionizacija (EDI), ultrafiltracija ili nanofiltracija.

V.2.5. Ako su spremnici za skladištenje vode za injekcije opremljeni hidrofobnim filterima za odzračivanje koji zadržavaju bakterije, oni ne smiju biti izvor kontaminacije, a njihova se cjelovitost mora ispitati prije ugradnje i nakon upotrebe. Moraju se uvesti kontrole kako bi se spriječilo stvaranje kondenzacije na filteru (npr. zagrijavanjem).

V.2.6. Kako bi se što više smanjio rizik od stvaranja biofilma, mora se provoditi sterilizacija, dezinfekcija ili regeneracija sustava za vodu u skladu s unaprijed utvrđenim rasporedom te kao korektivna mjera nakon rezultata izvan graničnih vrijednosti ili specifikacija. Ako se za dezinfekciju sustava za vodu koriste kemikalije, nakon toga se mora provesti validirani postupak ispiranja. Osim toga, voda se nakon dezinfekcije/regeneracije mora ispitati. Rezultati kemijskog ispitivanja moraju se provjeriti prije nego što se sustav za vodu vrati u funkciju i mora se provjeriti jesu li rezultati mikrobioloških ispitivanja / ispitivanja endotoksina unutar specifikacije prije nego što se serije proizvedene uz korištenje vode iz sustava uzmu u obzir za potvrđivanje / puštanje u promet.

<sup>(11)</sup> Za potrebe ovog Priloga „sustav za vodu” znači sustav za proizvodnju, skladištenje i distribuciju vode, koji je obično u skladu s određenom klasom farmakopeje (npr. pročišćena voda i voda za injekcije).

<sup>(12)</sup> Za potrebe ovog Priloga „mrtvi segment cijevi” znači dio cijevi kroz koji tekućina ne cirkulira (i može ostati statična), a čija je duljina veća od tri unutarnja promjera cijevi.

- V.2.7. Mora se provoditi redovito kontinuirano kemijsko i mikrobiološko praćenje sustava za vodu kako bi se osiguralo da voda i dalje ispunjava farmakopejske zahtjeve. Razine upozorenja moraju se utvrditi na temelju podataka iz početne kvalifikacije i nakon toga se moraju periodično ponovno ocjenjivati na temelju podataka dobivenih tijekom sljedećih rekvalifikacija, rutinskog praćenja i istraga. Podaci iz kontinuiranog praćenja moraju se pregledavati kako bi se utvrdili eventualni negativni trendovi u radu sustava. Programi uzorkovanja moraju se temeljiti na podacima iz kvalifikacije i moraju uzeti u obzir potencijalna mjesta uzorkovanja najgoreg mogućeg slučaja te osigurati da svaki dan bude uključen najmanje jedan reprezentativni uzorak vode koja se koristi za proizvodne procese te da su ispunjeni svi drugi dodatni zahtjevi koji mogu biti potrebni u skladu sa strategijom kontrole kontaminacije. Kako bi se osiguralo redovito prikupljanje reprezentativnih uzoraka vode za analizu, programi uzorkovanja moraju u određenom vremenskom razmaku obuhvatiti sve izlazne priključke i mjesta upotrebe.
- V.2.8. Odstupanja od razina upozorenja moraju se dokumentirati i preispitati te se mora istragom utvrditi radi li se o pojedinačnom (izoliranom) događaju ili rezultati upućuju na negativan trend ili pogoršanje funkcije sustava. Svako odstupanje od graničnih vrijednosti za poduzimanje mjera mora se istražiti kako bi se utvrdili vjerojatni temeljni uzroci i potencijalni utjecaj na kakvoću proizvoda i proizvodne procese.
- V.2.9. Sustavi vode za injekcije moraju uključivati sustave stalnog praćenja kao što su ukupni organski ugljik (TOC) i vodljivost jer oni mogu biti bolji pokazatelji cjelokupnog rada sustava od diskretnog uzorkovanja. Položaji senzora moraju se temeljiti na riziku.
- V.2.10. Voda koja se koristi u proizvodnji mora biti u skladu s važećom monografijom relevantne farmakopeje.
- V.3. **Para koja se koristi kao izravno sredstvo za sterilizaciju**
- V.3.1. Voda koja se dovodi u generator čiste pare mora se na odgovarajući način pročititi. Generatori čiste pare moraju se dizajnirati, kvalificirati i raditi tako da se osigura da kakvoća proizvedene pare bude u skladu s utvrđenim razinama kemikalija i endotoksina.
- V.3.2. Para koja se koristi kao izravno sredstvo za sterilizaciju mora biti odgovarajuće kakvoće i ne smije sadržavati aditive u količini koja bi mogla prouzročiti kontaminaciju proizvoda ili opreme. U slučaju generatora koji isporučuju čistu paru za izravnu sterilizaciju materijala ili površina koje dolaze u kontakt s proizvodom (npr. porozni tvrdi materijali za autoklaviranje), parni kondenzat mora ispunjavati zahtjeve važeće monografije za vodu za injekcije relevantne farmakopeje (mikrobiološko ispitivanje nije obvezno za parni kondenzat). Mora se uspostaviti i odgovarajući raspored uzorkovanja kako bi se osiguralo prikupljanje reprezentativnog uzorka čiste pare za redovitu analizu. Ostali aspekti kakvoće čiste pare koja se koristi za sterilizaciju moraju se periodično ocjenjivati u odnosu na validirane parametre, uključujući, osim ako je drukčije opravdano, nekondenzirajuće plinove, vrijednost suhoće (udio suhoće) i pregrijavanje.
- V.4. **Plinovi i vakuumski sustavi**
- V.4.1. Plinovi koji dolaze u izravan kontakt s proizvodom ili površinama primarnog spremnika moraju biti odgovarajuće kemijske, čestične i mikrobiološke kakvoće. Svi relevantni parametri, uključujući sadržaj ulja i vode, moraju se specificirati uzimajući u obzir upotrebu i vrstu plina i dizajn sustava za generiranje plina te, ako je primjenjivo, moraju biti u skladu s važećom monografijom relevantne farmakopeje ili zahtjevom u pogledu kakvoće proizvoda.

- V.4.2. Plinovi koji se koriste u aseptičnim procesima filtriraju se kroz sterilizacijski filter <sup>(13)</sup> (s nazivnom veličinom pora od najviše 0,22 µm) na mjestu upotrebe. Ako se filter koristi za pojedinačnu seriju (npr. za filtriranje plina koji se koristi za prekrivanje aseptično napunjenih proizvoda) ili kao odzračni filter posude za proizvod, rezultati ispitivanja cjelovitosti moraju se preispitati u okviru potvrđivanja / puštanja serije u promet. Svi cjevovodi ili cijevi za prijenos koji su smješteni iza završnog sterilizacijskog filtra moraju se sterilizirati. Ako se u tom procesu upotrebljavaju plinovi, periodično se mora provoditi mikrobiološko praćenje plina na mjestu upotrebe.
- V.4.3. Ako povratni tok iz vakuumskih ili tlačnih sustava predstavlja potencijalni rizik za proizvod, moraju se uspostaviti mehanizmi za sprečavanje povratnog toka kad je vakuumski ili tlačni sustav isključen.
- V.5. **Sustavi grijanja i hlađenja i hidraulični sustavi**
- V.5.1. Važna oprema koja je povezana s hidrauličnim sustavima i sustavima grijanja i hlađenja po mogućnosti se mora nalaziti izvan prostorije za punjenje. Moraju se provoditi odgovarajuće kontrole kako bi se spriječilo bilo kakvo curenje ili unakrsna kontaminacija povezana sa sistemskim tekućinama.
- V.5.2. Moraju se uspostaviti odgovarajući sustavi kako bi se otkrilo propuštanje iz tih sustava koje bi moglo predstavljati rizik za proizvod (npr. sustav upozoravanja na propuštanje).

#### ODJELJAK VI.

#### OSOBLJE

- VI.1. Proizvođač mora osigurati da ima dovoljno osoblja s odgovarajućim kvalifikacijama, izobrazbom i iskustvom za proizvodnju i ispitivanje sterilnih proizvoda te za posebne proizvodne tehnologije koje se koriste u proizvodnim operacijama na mjestu proizvodnje.
- VI.2. U čistim prostorijama smije biti prisutno samo onoliko osoblja koliko je nužno. Mora se odrediti i dokumentirati maksimalan broj operatera u čistim prostorijama. Tijekom aktivnosti kao što su početna kvalifikacija i simulacija aseptičnog procesa potrebno je odgovarajuće uzeti u obzir maksimalni broj operatera koji mogu biti prisutni u čistoj prostoriji kako se ne bi ugrozilo osiguravanje sterilnosti.
- VI.3. Sve osoblje, uključujući ono koje obavlja čišćenje, održavanje i praćenje te osoblje koje ulazi u čiste prostorije, mora proći redovitu izobrazbu o aspektima relevantnima za proizvodnju sterilnih proizvoda / aseptičnu proizvodnju, među ostalim o zaštitnoj odjeći, osnovnim elementima mikrobiologije i higijene, s posebnim naglaskom na praksama čistih prostorija, kontroli kontaminacije, aseptičnim tehnikama i zaštiti sterilnih proizvoda (za operatore koji ulaze u čiste prostorije klase B i/ili provode intervencije u klasi A) te o potencijalnim posljedicama za tretirane životinje ako proizvod nije sterilan / ne zadovoljava potrebne specifikacije kakvoće. Stupanj izobrazbe mora se temeljiti na kritičnosti funkcije i prostora u kojem osoblje radi.
- VI.4. Osoblje koje ulazi u prostore klase A i B mora proći izobrazbu za aseptično oblačenje i aseptično ponašanje. Sukladnost s postupcima aseptičnog oblačenja mora se potvrditi ocjenom prije početka obavljanja njihovih funkcija i mora se periodično ponovno ocijeniti (najmanje jednom godišnje). Proces ocjenjivanja mora uključivati vizualnu i mikrobiološku ocjenu (korištenjem mjesta za praćenje kao što su prsti u rukavicama, podlaktice, prsni koš i kapuljača (maska za lice / čelo).

<sup>(13)</sup> Za potrebe ovog Priloga „sterilizacijski filter” znači filter koji, ako je validiran na odgovarajući način, može ukloniti definirano mikrobn opterećenje iz tekućine ili plina i proizvesti sterilni filtrat. Takvi filteri obično imaju veličinu pora od 0,22 µm ili manje.

- VI.5. Nenadzirani pristup prostorima klase A i klase B u kojima se provode ili će se provoditi aseptične operacije mora se ograničiti na odgovarajuće kvalificirano osoblje koje je prošlo ocjenu oblačenja i sudjelovalo je u uspješnoj simulaciji aseptičnog procesa.

Nekvalificirano osoblje ne smije ulaziti u čiste prostorije klase B ili klase A u radu. Ako je to potrebno u iznimnim slučajevima, proizvođači moraju utvrditi pisane postupke u skladu s kojima se nekvalificirano osoblje može uvesti u prostore klase B i klase A. Osoba koju je ovlastio proizvođač nadzire nekvalificirano osoblje tijekom njihovih aktivnosti i ocjenjuje utjecaj tih aktivnosti na čistoću prostora. Ulazak tih osoba ocjenjuje se i evidentira.

- VI.6. Mora se uspostaviti proces za diskvalifikaciju osoblja na temelju aspekata kontinuiranog ocjenjivanja i/ili utvrđivanja negativnog trenda u okviru programa praćenja osoblja i/ili nakon što je osoblje sudjelovalo u neuspjeloj simulaciji aseptičnog procesa. Nakon diskvalifikacije operater mora proći ponovnu izobrazbu i rekvalifikaciju prije nego što mu se dopusti daljnje sudjelovanje u aseptičnim postupcima. Za operatere koji ulaze u čiste prostorije klase B ili provode intervencije u klasi A preporučljivo je da rekvalifikacija uključuje sudjelovanje u uspješnoj simulaciji aseptičnog procesa.

- VI.7. Visoki standardi osobne higijene i čistoće od ključne su važnosti. Ako relevantno osoblje prijavi zdravstveno stanje koje može predstavljati nepotrebnu mikrobiološku opasnost ili to stanje na drugi način postane očigledno, tom osoblju treba zabraniti pristup čistoj prostoriji. Zdravstvena stanja i mjere koje treba poduzeti u pogledu osoblja koje može biti izvor nepotrebne mikrobiološke opasnosti moraju se dokumentirati u relevantnim postupcima.

- VI.8. Osoblje uključeno u rukovanje/obradu materijala ljudskog/životinjskog podrijetla ili kultura mikroorganizama, osim onih koji se koriste u aktualnom proizvodnom procesu, ili u drugim aktivnostima koje mogu negativno utjecati na kakvoću (npr. mikrobiološka kontaminacija), ne smije ulaziti u čiste prostore, osim ako su poštovani i dokumentirani jasno utvrđeni i djelotvorni postupci dekontaminacije i ulaska.

- VI.9. Ručni satovi, šminka, nakit i drugi osobni predmeti kao što su mobilni telefoni te svi drugi predmeti koji nisu nužni nisu dopušteni u čistim prostorijama. Elektronički uređaji koji se koriste u čistim prostorijama, npr. mobilni telefoni i tableti koje isporučuje proizvođač isključivo za upotrebu u čistim prostorijama, mogu biti prihvatljivi ako su prikladno dizajnirani tako da omogućuju čišćenje i dezinfekciju u skladu s klasom u kojoj se koriste. Upotreba i dezinfekcija takve opreme mora se uključiti u strategiju kontrole kontaminacije.

- VI.10. Oblačenje odjeće i pranje ruku za čiste prostorije mora se provoditi u skladu s pisanim postupcima kako bi se kontaminacija odjeće za čiste prostorije i/ili prijenos kontaminanata u čiste prostore sveo na najmanju moguću mjeru.

- VI.11. Odjeća i njezina kvaliteta moraju biti primjerene za proces i klasu radnog prostora. Mora se nositi tako da se proizvod zaštiti od kontaminacije. Kad propisana odjeća mora zaštititi operatera od proizvoda, mora se osigurati da se ne ugrozi zaštita proizvoda od kontaminacije.

Čistoća i cjelovitost odjeće mora se vizualno provjeriti neposredno prije i nakon oblačenja. Cjelovitost zaštitne odjeće se provjerava i pri izlasku. Prije upotrebe sterilizirane odjeće i pokrivala za oči, mora se provjeriti jesu li sterilizirani, jesu li unutar propisanog vremena čuvanja i je li pakiranje oštećeno. Odjeća za višekratnu upotrebu (uključujući pokrivala za oči) mora se zamijeniti ako se utvrdi oštećenje ili se mora zamijeniti u utvrđenim razmacima koji se određuju tijekom kvalifikacijskih studija. Pri kvalifikaciji odjeće moraju se uzeti u obzir svi potrebni zahtjevi za ispitivanje odjeće, uključujući oštećenja koja se ne mogu utvrditi samo vizualnim pregledom.

VI.12. Opis odjeće koja je obično potrebna za svaku klasu čistoće naveden je u nastavku:

(a) klasa B (uključujući pristup/intervencije u prostoru klase A):

- prije oblačenja zaštitne odjeće mora se nositi odgovarajuća odjeća namijenjena za nošenje ispod steriliziranog odijela,
- pri oblačenju sterilizirane odjeće moraju se nositi odgovarajuće sterilizirane gumene ili plastične rukavice bez pudera,
- sterilno pokrivalo za glavu mora potpuno prekrivati kosu (i dlake lica) i mora se ugurati u ovratnik sterilnog odijela ako je odvojeno od ostatka odijela,
- sterilna maska za lice i sterilna pokrivala za oči (npr. naočale) moraju se nositi tako da prekriju svu kožu lica i spriječe širenje kapljica i čestica,
- mora se nositi odgovarajuća sterilizirana obuća (npr. visoki nazuvci),
- nogavice hlača moraju se ugurati u obuće, a rukavi odjeće moraju se ugurati u drugi par sterilnih rukavica koje se nose preko para koji se nosi tijekom odijevanja,
- zaštitna odjeća mora što više smanjiti ispuštanje vlakana ili čestica i mora zadržavati čestice koje ispušta tijelo. Ispuštanje čestica i učinkovitost odjeće pri zadržavanju čestica mora se ocijeniti tijekom kvalifikacije odjeće,
- odjeća mora biti zapakirana i složena tako da je operateri mogu obući, a da pritom ne dodiruju njezinu vanjsku površinu i da odjeća prilikom oblačenja ne dodiruje pod;

(b) klasa C:

- kosa, brada i brkovi moraju biti prekriveni,
- mora se nositi jednodijelno ili dvodijelno odijelo s hlačama skupljeno na ručnim zglobovima i s visokim ovratnikom te odgovarajuće sterilizirana obuća ili nazuvci; otpuštanje vlakana i čestica moraju svesti na najmanju moguću mjeru,
- u prostorima klase C pri obavljanju aktivnosti koje predstavljaju rizik od kontaminacije može biti potrebna dodatna zaštitna odjeća, uključujući rukavice i masku za lice;

(c) klasa D:

- kosa, brada i brkovi moraju biti prekriveni,
- mora se nositi uobičajeno zaštitno odijelo i odgovarajuće dezinficirane cipele ili nazuvci,
- moraju se poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se spriječio ulazak kontaminanata iz prostorâ izvan čistog prostora,
- u prostorima klase D pri obavljanju aktivnosti koje predstavljaju rizik od kontaminacije može biti potrebna dodatna zaštitna odjeća, uključujući rukavice i masku za lice.

VI.13. Zaštitna odjeća za čistu prostoriju mora se oblačiti u garderobama odgovarajuće klase čistoće kako bi se osiguralo održavanje čistoće odjeće. Vanjska odjeća, uključujući čarape (osim osobnog donjeg rublja) ne smije se unositi u garderobe koje izravno vode u prostore klase B i C. Osim toga, prije ulaska u garderobe za klasu B i C moraju se obući jednodijelna ili dvodijelna zaštitna odijela s hlačama koja pokrivaju cijelu dužinu ruku i nogu te zaštitne čarape koje pokrivaju stopala. Zaštitna odijela i čarape ne smiju predstavljati rizik od kontaminacije prostora za presvlačenje ili procesa.

- VI.14. Svaki operater koji ulazi u prostore klase B ili A pri svakom ulasku mora obući čistu, steriliziranu zaštitnu odjeću (uključujući pokrivala za oči i maske) odgovarajuće veličine. Najdulje razdoblje u kojem se sterilizirana zaštitna odjeća može nositi prije zamjene tijekom jedne smjene mora se utvrditi u okviru kvalifikacije odjeće.
- VI.15. Rukavice se moraju redovito dezinficirati tijekom operacija. Odjeća i rukavice moraju se odmah zamijeniti ako se oštete i ako predstavljaju rizik od kontaminacije proizvoda.
- VI.16. Odjeća za višekratnu upotrebu za čiste prostore mora se prati u praonici adekvatno odvojenoj od proizvodnih operacija uz primjenu kvalificiranog procesa kojim se osigurava da se odjeća ne ošteti ili kontaminira vlaknima ili česticama tijekom ponavljajućih postupaka pranja. Korištene praonice ne smiju biti izvor rizika od kontaminacije ili unakrsne kontaminacije. Nakon pranja i prije pakiranja odjeću treba vizualno pregledati na prisutnost oštećenja i vizualnu čistoću. Proces upravljanja odjećom moraju se utvrditi kao dio programa kvalifikacije odjeće i moraju uključivati najveći mogući broj ciklusa pranja i sterilizacije odjeće.
- VI.17. Aktivnosti u čistim prostorima koje nisu kritične za proizvodne procese moraju se u što većoj mjeri ograničiti, posebno kad su u tijeku aseptične operacije. Kako bi se izbjeglo prekomjerno ispuštanje čestica i organizama, kretanje osoblja mora biti sporo, kontrolirano i metodično. Operateri koji obavljaju aseptične operacije moraju se u svakom trenutku pridržavati pravila aseptične tehnike kako bi se spriječile promjene u strujanju zraka koje mogu dovesti do ulaska zraka niže kakvoće u kritičnu zonu. Osim toga, mora se ograničiti kretanje u blizini kritične zone i spriječiti ometanje puta jednosmjernog protoka (primarnog) zraka.

## ODJELJAK VII.

### PROIZVODNE I POSEBNE TEHNOLOGIJE

#### VII.1. **Proizvodi koji se završno steriliziraju** <sup>(14)</sup>

- VII.1.1. Priprema komponenata i materijala mora se provoditi barem u čistoj prostoriji klase D kako bi se ograničio rizik od mikrobiološke kontaminacije i kontaminacije endotoksinima/pirogenima i česticama tako da proizvod bude prikladan za sterilizaciju. Međutim, ako postoji visok ili neuobičajen rizik od mikrobiološke kontaminacije proizvoda (na primjer, ako proizvod aktivno potiče mikrobnog rasta, ako se mora dugo čuvati prije punjenja ili se ne proizvodi uglavnom u zatvorenim posudama), priprema se mora obavljati barem u okolini klase C. Priprema masti, krema, suspenzija i emulzija također se mora obavljati barem u okolini klase C prije završne sterilizacije.

Odstupajući od prethodno predviđene okoline klase C, u iznimnim slučajevima, npr. ako pri proizvodnom procesu dolazi do stvaranja praha/prašine koje se ne može spriječiti razumnim sredstvima, priprema proizvoda koji se završno steriliziraju može se provoditi u okolini klase D. Za primjenu klase D u tim iznimnim slučajevima proizvođač mora provesti procjenu rizika i primijeniti odgovarajuće mjere kako bi osigurao da nema negativnog utjecaja na kakvoću proizvoda. To se mora dokumentirati kao dio strategije kontrole kontaminacije.

- VII.1.2. Spremnici i komponente primarnog pakiranja moraju se čistiti primjenom validiranih procesa kako bi se osigurala odgovarajuća kontrola kontaminacije česticama, endotoksinima/pirogenima i biološkim opterećenjem.

<sup>(14)</sup> Za potrebe ovog Priloga „završna sterilizacija” znači primjena sterilizacijskog sredstva ili uvjeta s letalnim učinkom na proizvod u njegovu konačnom spremniku kako bi se postigla unaprijed utvrđena razina osiguravanja sterilnosti od  $10^{-6}$  ili niža (npr. teoretska vjerojatnost prisutnosti jednog vijabilnog mikroorganizma na ili u steriliziranoj jedinici jednaka je ili manja od  $1 \times 10^{-6}$ ).

- VII.1.3. Punjenje proizvoda za završnu sterilizaciju mora se obavljati barem u okolini klase C. Međutim, ako postoji neuobičajen rizik od kontaminacije proizvoda iz okoline (na primjer zbog spore operacije punjenja, spremnika sa širokim grlom ili nužnog izlaganja spremnika dulje od nekoliko sekundi prije zatvaranja), punjenje se treba obavljati u zoni klase A s okruženjem najmanje klase C, osim ako se provode dodatne mjere koje jamče da nema negativnog utjecaja na kakvoću proizvoda – u tom se slučaju postupak punjenja obavlja minimalno u okruženju klase D.
- VII.1.4. Kako bi se smanjila razina biološkog opterećenja i čestica prije punjenja proizvoda u konačni spremnik, obrada otopine u bulku po mogućnosti mora uključivati fazu filtriranja filtrom koji zadržava mikroorganizme te se mora utvrditi maksimalno vrijeme između pripreme i punjenja.
- VII.1.5. Primjeri operacija koje treba provesti u različitim klasama navedeni su u tablici 3.

Tablica 3.

**Primjeri operacija i klasa za operacije pripreme i obrade završno steriliziranih proizvoda**

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klasa A | Punjenje proizvoda u slučaju neuobičajenog/visokog rizika od mikrobiološke kontaminacije, osim ako se može opravdati niža klasa u skladu s odjeljkom VII.1.3.                                                                                                                                      |
| Klasa C | Priprema otopina u slučaju neuobičajenog/visokog rizika od mikrobiološke kontaminacije, osim ako se može opravdati klasa D u skladu s drugim pododlomkom odjeljka VII.1.1.<br>Punjenje proizvoda (osim kad se zahtijeva klasa A), osim ako se može opravdati klasa D u skladu s odjeljkom VII.1.3. |
| Klasa D | Priprema otopina i komponenata za naknadno punjenje.                                                                                                                                                                                                                                               |

**VII.2. Aseptična priprema i obrada**

- VII.2.1. Aseptični proces mora se dokumentirati kao dio strategije kontrole kontaminacije. Konkretno, moraju se utvrditi i procijeniti rizici povezani s aseptičnim procesom i svi povezani zahtjevi te se moraju utvrditi odgovarajuće kontrole, uključujući kriterije prihvatljivosti za te kontrole, i zahtjevi za praćenje i reviziju njihove djelotvornosti. Metode i postupci za kontrolu tih rizika moraju biti jasno opisani i provedeni. Prihvaćeni preostali rizici moraju se službeno dokumentirati.
- VII.2.2. Mjere opreza za smanjenje mikrobiološke kontaminacije i kontaminacije endotoksinima/pirogenima i česticama na mjestu proizvodnje moraju se opisati u strategiji kontrole kontaminacije i provoditi tijekom pripreme aseptične okoline u svim fazama obrade (uključujući faze prije i nakon sterilizacije proizvoda u bulku) sve do zatvaranja proizvoda u konačni spremnik. U čistim prostorijama mora se što više smanjiti prisutnost materijala koji mogu proizvesti čestice i vlakna.
- VII.2.3. Kad je to moguće, mora se koristiti oprema kao što su sustavi barijera s ograničenim pristupom, izolatori ili drugi sustavi kako bi se smanjila potreba za kritičnim intervencijama <sup>(15)</sup> u klasu A i rizik od kontaminacije sveo na najmanju moguću mjeru. Može se razmotriti i primjena robotske tehnologije i automatizacije procesa radi izbjegavanja izravnih ljudskih kritičnih intervencija (npr. tunel sa suhom toplinom, automatizirano punjenje liofilizatora, sterilizacija na mjestu).
- VII.2.4. Primjeri operacija koje treba provesti u različitim klasama okoline navedeni su u tablici 4.

<sup>(15)</sup> Za potrebe ovog Priloga „kritična intervencija” znači intervencija u kritičnu zonu.

Tablica 4.

**Primjeri operacija i klasa za operacije aseptične pripreme i obrade**

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klasa A | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Aseptično sklapanje opreme za punjenje.</li> <li>— Spojevi izvedeni u aseptičnim uvjetima (kad su izložene sterilizirane površine koje dolaze u kontakt s proizvodom) koji su smješteni iza završnog sterilizacijskog filtra. Ti se spojevi moraju sterilizirati parom na mjestu kad god je to moguće.</li> <li>— Aseptično miješanje.</li> <li>— Dopunjavanje sterilnog proizvoda u bulku, spremnikâ i zatvarača.</li> <li>— Uklanjanje i hlađenje nezaštićenih predmeta (npr. bez pakiranja) iz sterilizatora.</li> <li>— Postavljanje i prijenos sterilnih komponenata primarnog pakiranja na aseptičnu liniju za punjenje u nezapakiranom stanju.</li> <li>— Aseptično punjenje, zatvaranje spremnika kao što su ampule, zatvaranje bočica, prijenos otvorenih ili djelomično začepljenih bočica.</li> <li>— Punjenje liofilizatora.</li> </ul> |
| Klasa B | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Okruženje za klasu A (ako nije u izolatoru)</li> <li>— Prijenos ili postavljanje opreme, komponenata i pomoćnih predmeta zaštićenih od okoline za unos u klasu A</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Klasa C | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Priprema otopina za filtriranje, uključujući uzorkovanje i doziranje</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Klasa D | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Čišćenje opreme</li> <li>— Rukovanje komponentama, opremom i priborom nakon čišćenja</li> <li>— Sklapanje očišćenih komponenata, opreme i pribora uz protok zraka filtriranog HEPA filtrom prije sterilizacije</li> <li>— Sklapanje zatvorenih i steriliziranih sustava za jednokratnu upotrebu s pomoću uređaja za intrinzično sterilno spajanje <sup>(1)</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

<sup>(1)</sup> Za potrebe ovog Priloga „uređaj za intrinzično sterilno spajanje” znači uređaj koji smanjuje rizik od kontaminacije tijekom procesa spajanja; može biti riječ o mehaničkom ili fuzijskom brtvljenju.

VII.2.5. Za proizvode kod kojih se konačna formulacija ne može filtrirati, sljedeće se mjere smatraju primjerenima:

- sva oprema koja dolazi u kontakt s proizvodom i komponentama mora se sterilizirati prije upotrebe,
- sve sirovine ili međuproizvodi moraju se sterilizirati i dodati na aseptičan način,
- otopine ili međuproizvodi u bulku moraju se sterilizirati.

VII.2.6. Raspakiravanje, sklapanje i priprema sterilizirane opreme, komponenata i pomoćnih predmeta koji dolaze u izravan ili neizravan kontakt s proizvodom smatraju se aseptičnim procesom i moraju se provoditi u klasi A s okruženjem klase B. Postavljanje linije za punjenje i punjenje proizvoda smatra se aseptičnim procesom i mora se provoditi u klasi A s okruženjem klase B. Ako se koristi izolator, okruženje mora biti u skladu s odjeljkom III.3.3. ovog Priloga.

VII.2.7. Priprema i punjenje proizvoda kao što su masti, kreme, suspenzije i emulzije provodi se u klasi A s okruženjem klase B ako su proizvod i komponente izloženi okolini i proizvod se kasnije ne filtrira (kroz sterilizacijski filter) ili završno ne sterilizira. Ako se koristi izolator ili sustav barijera s ograničenim pristupom, okruženje mora biti u skladu s odjeljkom III.3.3. ovog Priloga.

- VII.2.8. Aseptični spojevi moraju se provoditi u klasi A s okruženjem klase B, osim ako se naknadno ne steriliziraju na mjestu ili se izvode s pomoću uređaja za intrinzično sterilno spajanje kojima se smanjuje potencijalna kontaminacija iz neposredne okoline. Uređaji za intrinzično sterilno spajanje moraju biti dizajnirani tako da smanje rizik od kontaminacije. Ako se koristi izolator, okruženje mora biti u skladu s odjeljkom III.3.3. ovog Priloga.

Aseptični spojevi moraju se primjereno ocijeniti i mora se verificirati njihova djelotvornost.

- VII.2.9. Aseptične manipulacije (uključujući uređaje koji nisu uređaji za intrinzično sterilno spajanje) moraju se svesti na najmanju moguću mjeru primjenom tehničkih konstrukcijskih rješenja kao što je prethodno sklopljena i sterilizirana oprema. Kad god je to izvedivo, cijevi i oprema koji dolaze u kontakt s proizvodom moraju biti prethodno sklopljeni i sterilizirani na mjestu.

- VII.2.10. Mora se utvrditi popis dopuštenih i kvalificiranih intervencija, uobičajenih <sup>(16)</sup> i korektivnih, koje se mogu provoditi tijekom proizvodnje. Vrsta uobičajenih i korektivnih intervencija te način njihove provedbe prvo se moraju ocijeniti u skladu s načelima upravljanja rizikom u kakvoći i rezultatima simulacije aseptičnog procesa te se moraju redovito ažurirati.

Intervencije se moraju pažljivo osmisliti kako bi se rizik od kontaminacije okoline, procesa i proizvoda djelotvorno smanjio, uključujući razmatranje bilo kakvog utjecaja na protok zraka te kritične površine <sup>(17)</sup> i proizvode. Kad god je to moguće potrebno je primijeniti tehnička rješenja koja omogućuju da se ulazak operatera tijekom intervencije svede na najmanju moguću mjeru. U svakom se trenutku moraju primjenjivati aseptični postupci, uključujući upotrebu sterilnog alata za manipulacije.

Neovlaštene/nekvalificirane intervencije smiju se provoditi samo u iznimnim okolnostima, uzimajući u obzir rizike povezane s intervencijom i uz odobrenje odjela za kakvoću. Osim toga, pojednosti o provedenoj intervenciji moraju se evidentirati, mora ih temeljito ocijeniti odjel za kakvoću i moraju se uzeti u obzir pri puštanju serije u promet.

- VII.2.11. Intervencije i prekidi moraju se zabilježiti u evidenciji o proizvodnji serije. Svaki prekid linije ili intervencija mora se dostatno dokumentirati u evidenciji o proizvodnji serije s navedenim vremenom, trajanjem događaja i uključenim operaterima.

- VII.2.12. Trajanje svakog aspekta aseptične pripreme i obrade maksimalno se skraćuje te se određuje validirano maksimalno vrijeme, uključujući:

- vrijeme čekanja između čišćenja, sušenja i sterilizacije opreme, komponenata i spremnika,
- vrijeme čekanja između sterilizacije opreme, komponenata i spremnika i njihove upotrebe i punjenja/sklapanja,
- vrijeme čekanja između dekontaminacije okoline, kao što je sustav barijera s ograničenim pristupom ili izolator, i upotrebe,
- vrijeme između početka pripreme proizvoda i njegove sterilizacije ili filtracije kroz filter koji zadržava mikroorganizme (ako je primjenjivo) do kraja procesa aseptičnog punjenja. Za svaki se proizvod određuje maksimalno dopušteno vrijeme uzimajući u obzir njegov sastav i način skladištenja,
- vrijeme čekanja između sterilizacije proizvoda i njegova punjenja,
- vrijeme aseptične obrade, i
- vrijeme punjenja.

<sup>(16)</sup> Za potrebe ovog Priloga „uobičajene intervencije” znači intervencije koje su sastavni dio aseptičnog procesa i nužne su za postavljanje, rutinske operacije ili praćenje (npr. aseptično sklapanje, nadopunjavanje spremnika, uzorkovanje okoline), a predviđene su u relevantnim standardnim operativnim postupcima / uputama za rad.

<sup>(17)</sup> Za potrebe ovog Priloga „kritična površina” znači površina koja može doći u izravan kontakt s proizvodom ili njegovim spremnicima ili zatvaračima ili na drugi način izravno utjecati na njihovu sterilnost / nepostojanje kontaminacije.

- VII.2.13. Osoblje s posebnim stručnim znanjem u području aseptične obrade mora redovito pratiti aseptične operacije (uključujući simulacije aseptičnih procesa) kako bi se provjerila ispravna provedba operacija, uključujući ponašanje operatera u čistoj prostoriji, te uklonile neprimjerene prakse ako se otkriju.

### VII.3. **Završne aktivnosti**

- VII.3.1. Otvoreni spremnici primarnog pakiranja moraju se održavati u uvjetima klase A s odgovarajućim okruženjem za tehnologiju kako je opisano u odjeljku III.3.3. Za bočice koje su djelomično začepljene ili za unaprijed napunjene štrcaljke moraju se primjenjivati i dodatni uvjeti navedeni u odjeljku VII.7.6.

- VII.3.2. Konačni spremnici moraju se zatvoriti primjenom primjereno validiranih metoda.

- VII.3.3. Ako se konačni spremnici zatvaraju fuzijom, npr. u slučaju tehnologije puhanja, punjenja i zatvaranja (*Blow-Fill-Seal*), tehnologije oblikovanja, punjenja i zatvaranja (*Form-Fill-Seal*), malih i velikih vrećica za parenteralne proizvode i staklenih ili plastičnih ampula, moraju se utvrditi kritični parametri i varijable koji utječu na cjelovitost zatvaranja te se moraju učinkovito kontrolirati i pratiti tijekom operacija.

Staklene ampule, jedinice zatvorene tehnologijom puhanja, punjenja i zatvaranja i spremnici male zapremine ( $\leq 100$  ml) zatvoreni fuzijom moraju se podvrgnuti stopostotnom ispitivanju cjelovitosti primjenom validiranih metoda. Za spremnike velike zapremine ( $> 100$  ml) koji se zatvaraju fuzijom može biti prihvatljivo smanjeno uzorkovanje ako je to znanstveno opravdano i ako se temelji na podacima kojima se dokazuje dosljednost postojećeg procesa i visoka razina kontrole procesa. Vizualni pregled nije prihvatljiva metoda ispitivanja cjelovitosti.

- VII.3.4. Moraju se uzeti uzorci proizvoda za koje se koriste drugi sustavi osim fuzije i mora se provjeriti njihova cjelovitost primjenom validiranih metoda. Učestalost ispitivanja mora se temeljiti na znanju i iskustvu u primjeni korištenih sustava spremnika i zatvarača. Plan uzorkovanja mora biti znanstveno opravdan i temeljiti se na informacijama kao što su upravljanje dobavljača, specifikacije komponenata pakiranja i znanje o procesu.

- VII.3.5. Spremnici zatvoreni pod vakuumom moraju se ispitati u pogledu održavanja vakuuma nakon odgovarajućeg unaprijed određenog razdoblja prije potvrđivanja / puštanja u promet i tijekom roka valjanosti.

- VII.3.6. Pri validaciji cjelovitosti zatvaranja spremnika moraju se uzeti u obzir svi zahtjevi povezani s prijevozom ili isporukom koji mogu negativno utjecati na cjelovitost spremnika (npr. dekompresija ili ekstremne temperature).

- VII.3.7. Ako oprema koja se koristi za pritezanje zatvarača na bočice stvara velike količine nevjabilnih čestica, moraju se poduzeti mjere za sprečavanje kontaminacije česticama, kao što je postavljanje opreme na fizički odvojeno mjesto opremljeno adekvatnim sustavom za odvod zraka.

- VII.3.8. Zatvaranje bočica s aseptično napunjenim proizvodima može se provesti kao aseptični proces korištenjem steriliziranih zatvarača ili kao čisti proces izvan prostora aseptične obrade. Ako se primjenjuje potonji postupak, bočice moraju biti zaštićene uvjetima klase A do trenutka napuštanja prostora aseptične obrade, a nakon toga začepljene bočice moraju biti zaštićene dovodom zraka klase A<sup>(18)</sup> sve dok se zatvarač ne pritegne. Neposredno okruženje dovoda zraka klase A mora ispunjavati barem zahtjeve klase D.

Ako je postavljanje zatvarača ručni proces, mora se provoditi u uvjetima klase A u odgovarajuće dizajniranom izolatoru ili u klasi A s okruženjem klase B.

<sup>(18)</sup> Za potrebe ovog Priloga „dovod zraka klase A” znači zrak koji je prošao kroz filtar koji je kvalificiran za proizvodnju zraka kakvoće klase A u pogledu ukupnih čestica, ali za koji se ne zahtijeva kontinuirano praćenje ukupnih čestica ili ispunjavanje graničnih vrijednosti praćenja vijabilnih čestica za klasu A.

- VII.3.9. Ako se postavljanje zatvarača na aseptično napunjeni proizvod provodi primjenom čistog postupka sa zaštitom dovodom zraka klase A, bočice kojima čep nedostaje ili je pogrešno postavljen moraju se odbaciti prije postavljanja zatvarača. Moraju se uspostaviti odgovarajuće kvalificirane, automatizirane metode za utvrđivanje visine čepova.
- VII.3.10. Ako je na stanici za zatvaranje potrebna ljudska intervencija, moraju se primijeniti odgovarajuće tehnološke i organizacijske mjere kako bi se spriječio izravan kontakt s bočicama i kontaminacija svela na najmanju moguću mjeru. Sustavi barijera s ograničenim pristupom i izolatori mogu biti korisni u osiguravanju potrebnih uvjeta.
- VII.3.11. Svi napunjeni spremnici s parenteralnim proizvodima moraju se pojedinačno pregledati zbog moguće kontaminacije stranim česticama ili drugih nedostataka. Klasifikacija nedostataka, uključujući njihovu kritičnost, određuje se tijekom kvalifikacije i mora se temeljiti na riziku i prethodnom znanju. Čimbenici koje treba uzeti u obzir uključuju, među ostalim, potencijalni utjecaj nedostatka na liječenu životinju i put primjene lijeka. Mora se uspostaviti knjižnica nedostataka koja obuhvaća sve poznate vrste nedostataka i koristi se za osposobljavanje osoblja zaposlenog u proizvodnji i osiguravanju kakvoće.

Kritični nedostaci moraju se utvrditi unaprijed, a ne tijekom naknadnog uzorkovanja i pregleda prihvatljivih spremnika. Svaki kritični nedostatak koji se naknadno utvrdi mora se istražiti jer upućuje na mogući propust prvotnog procesa pregleda.

Serije s neuobičajenim brojem nedostataka u usporedbi s uobičajenim brojem nedostataka za određeni proces (na temelju rutinskih podataka i podataka o trendovima) moraju se istražiti.

- VII.3.12. Ako se pregledi obavljaju ručno, moraju se osigurati odgovarajući i kontrolirani uvjeti osvjetljenja i pozadine. Stope pregleda moraju se na odgovarajući način kontrolirati i kvalificirati. Operateri koji provode pregled moraju proći kvalifikaciju za vizualni pregled (uz nošenje korektivnih leća ako ih obično nose) najmanje jednom godišnje. Kvalifikacija se mora provoditi korištenjem odgovarajućih uzoraka iz proizvođačeve knjižnice nedostataka i uzimajući u obzir scenarije najgoreg mogućeg slučaja (npr. vrijeme pregleda, brzina linije na kojoj se proizvod prenosi do operatera transportnim sustavom, veličina spremnika ili umor), a mora uključivati i provjere vida. Radni uvjeti moraju biti takvi da bude što manje distrakcija i moraju se uzimati česte stanke primjerenog trajanja kako bi se smanjio umor operatera.
- VII.3.13. Ako se primjenjuju automatizirane metode pregleda, proces se mora validirati kako bi se otkrili poznati nedostaci (koji mogu utjecati na kakvoću ili sigurnost proizvoda). Učinkovitost automatiziranih metoda mora biti jednaka ili bolja od one ručnih metoda pregleda. Učinkovitost opreme mora se provjeravati primjenom reprezentativnih nedostataka prije pokretanja i u redovitim vremenskim razmacima tijekom cijele serije.
- VII.3.14. Moraju se evidentirati rezultati pregleda i zabilježiti trendovi s obzirom na vrstu i broj nedostataka. Mora se analizirati i trend stope odbacivanja za različite vrste nedostataka na temelju statističkih načela. Ako se uoče negativni trendovi, mora se procijeniti učinak na serije na tržištu.

## VII.4. Sterilizacija

### VII.4.1. Opći zahtjevi

- VII.4.1.1. Ako je moguće, gotovi se proizvodi moraju završno sterilizirati primjenom validiranog i kontroliranog procesa sterilizacije jer se time jamči bolja sterilnost od validiranog i kontroliranog procesa sterilne filtracije i/ili aseptične obrade. Ako proizvod nije moguće podvrgnuti završnoj sterilizaciji, mora se razmotriti primjena završne toplinske obrade nakon aseptične obrade<sup>(19)</sup> u kombinaciji s aseptičnim procesom radi boljeg osiguravanja sterilnosti.

<sup>(19)</sup> Za potrebe ovog Priloga „završna toplinska obrada nakon aseptične obrade” znači završni proces obrade vlažnom toplinom koji se primjenjuje nakon aseptične obrade i za koji je dokazano da pruža razinu osiguravanja sterilnosti  $\leq 10^{-6}$ , ali u kojem nisu ispunjeni zahtjevi za sterilizaciju parom (na primjer  $F_0 \geq 8$  min). To može biti korisno i za uništavanje virusa koji nisu uklonjeni filtracijom.

- VII.4.1.2. Odabir, dizajn i položaj opreme i ciklusa/programa koji se koriste za sterilizaciju moraju se temeljiti na znanstvenim načelima i podacima koji dokazuju ponovljivost i pouzdanost procesa sterilizacije. Treba utvrditi sve parametre, a kritične parametre treba kontrolirati, pratiti i evidentirati.
- VII.4.1.3. Svi procesi sterilizacije moraju se validirati. U validacijskim studijama moraju se uzeti u obzir sastav proizvoda, uvjeti skladištenja i maksimalno vrijeme između početka pripreme proizvoda ili materijala koji se sterilizira i njegove sterilizacije. Prije izvođenja bilo kakvog procesa sterilizacije, potrebno je s pomoću fizikalnih mjerenja i prema potrebi bioloških pokazatelja validirati njegovu prikladnost za proizvod i opremu te njegovu učinkovitost u dosljednom postizanju željenih uvjeta sterilizacije u svim dijelovima svake vrste punjenja koje se obrađuje<sup>(20)</sup>. Kako bi sterilizacija bila djelotvorna, proces mora biti dizajniran tako da osigura da potrebnoj obradi bude podvrgnut cijeli proizvod te površina opreme i komponenta.
- VII.4.1.4. Potrebna je posebna pozornost u slučajevima kad primijenjena metoda sterilizacije nije opisana u važećem izdanju farmakopeje ili kad se koristi za proizvod koji nije jednostavna vodena otopina. Ako je moguće, prednost treba dati toplinskoj sterilizaciji.
- VII.4.1.5. Za sve procese sterilizacije moraju se utvrditi validirani obrasci punjenja, koji se periodično moraju ponovno validirati. U sveobuhvatnoj strategiji validacije punjenja u obzir također treba uzeti maksimalno i minimalno punjenje.
- VII.4.1.6. Valjanost procesa sterilizacije mora se preispitati u planiranim vremenskim razmacima na temelju rizika. Ciklusi toplinske sterilizacije moraju se revalidirati najmanje jednom godišnje za obrasce punjenja koji se smatraju najgorim mogućim slučajem. Ostali obrasci punjenja moraju se validirati u odgovarajućim vremenskim razmacima koji se moraju obrazložiti u okviru strategije kontrole kontaminacije.
- VII.4.1.7. Moraju se utvrditi i poštovati rutinski radni parametri za sve procese sterilizacije, npr. fizikalni parametri i obrasci punjenja.
- VII.4.1.8. Moraju se uspostaviti mehanizmi za otkrivanje ciklusa sterilizacije koji nije u skladu s validiranim parametrima. Mora se istražiti svaka neuspjela sterilizacija ili sterilizacija koja odstupa od validiranog procesa (npr. dulje ili kraće faze, kao što su ciklusi zagrijavanja).
- VII.4.1.9. Odgovarajući biološki pokazatelji smješteni na odgovarajućim mjestima smatraju se dodatnom metodom za potporu validaciji procesa sterilizacije. Biološki pokazatelji moraju se čuvati i koristiti u skladu s uputama proizvođača. Ako se biološki pokazatelji koriste za potporu validaciji i/ili praćenje procesa sterilizacije (npr. etilen oksidom), za svaki ciklus sterilizacije treba ispitati pozitivne kontrole. Nadalje, ako se koriste biološki pokazatelji, moraju se poduzeti stroge mjere opreza kako bi se spriječilo prenošenje mikrobiološke kontaminacije na proizvodne procese ili druge procese ispitivanja. Rezultati samih bioloških pokazatelja ne mogu se koristiti za poništavanje drugih kritičnih parametara i elemenata dizajna procesa.
- VII.4.1.10. Važna je pouzdanost bioloških pokazatelja. Stoga dobavljači moraju biti kvalificirani, a uvjeti prijevoza i skladištenja moraju se kontrolirati kako se ne bi ugrozila kakvoća bioloških pokazatelja. Prije upotrebe nove serije bioloških pokazatelja treba provjeriti populaciju, čistoću i identitet organizma pokazatelja iz serije. Za druge kritične parametre, npr. vrijednost D<sup>(21)</sup> i vrijednost Z<sup>(22)</sup>, u pravilu se može koristiti certifikat serije koji izdaje kvalificirani dobavljač.

<sup>(20)</sup> Za potrebe ovog Priloga „biološki pokazatelji” znači populacija mikroorganizama inokuliranih na odgovarajuću hranjivu podlogu (npr. otopina, spremnik ili zatvarač) i smještenih unutar sterilizatora ili u punjenje ili na određena mjesta u prostoriji kako bi se utvrdila učinkovitost ciklusa sterilizacije ili dezinfekcije fizikalnog ili kemijskog procesa. Ispitni mikroorganizam odabire se i validira na temelju njegove otpornosti na dani proces. Vrijednost D, broj mikroorganizama i mikrobiološka čistoća dolazne serije određuju kvalitetu biološkog pokazatelja.

<sup>(21)</sup> Za potrebe ovog Priloga „vrijednost D” znači vrijednost parametra sterilizacije (trajanje ili apsorbirana doza) potrebna za smanjenje broja vijabilnih organizama na 10 % izvornog broja.

<sup>(22)</sup> Za potrebe ovog Priloga „vrijednost Z” znači temperaturna razlika koja dovodi do deseterostruke promjene vrijednosti D bioloških pokazatelja.

- VII.4.1.11. Proizvodi, oprema i komponente koji nisu sterilizirani moraju se s pomoću odgovarajućih sredstava jasno razlikovati od proizvoda, opreme i komponenata koji su sterilizirani. Na opremi kao što su košare ili pladnjevi za prenošenje proizvoda, druga oprema i/ili komponente mora biti jasno naveden (ili elektronički praćen) naziv proizvoda i broj serije te informacija o tome jesu li sterilizirani ili ne. Prema potrebi se mogu koristiti indikatori kao što su trake za autoklav ili indikatori ozračivanja kako bi se pokazalo je li serija (ili materijal, komponenta ili oprema podserije) prošla proces sterilizacije. Važno je napomenuti da ti indikatori pokazuju samo da je proveden proces sterilizacije, ali ne dokazuju sterilnost proizvoda ili postizanje potrebne razine osiguravanja sterilnosti.
- VII.4.1.12. Za svaki ciklus sterilizacije mora biti dostupna evidencija o sterilizaciji. Svaki ciklus mora imati jedinstveni identifikator. Ta se evidencija mora pregledati i smatrati dijelom postupka potvrđivanja / puštanja serije u promet.
- VII.4.1.13. Prema potrebi, materijali, oprema i komponente moraju se sterilizirati validiranim metodama koje su prikladne za konkretni materijal. Mora se osigurati odgovarajuća zaštita nakon sterilizacije kako bi se spriječila ponovna kontaminacija.

Ako se sterilizirani predmeti ne koriste odmah nakon sterilizacije, moraju se pohraniti u prikladno zatvorena pakiranja te se mora utvrditi maksimalno vrijeme čuvanja. Kad je to opravdano, komponente koje su zapakirane u više sterilnih slojeva ne moraju se čuvati u čistoj prostoriji ako cjelovitost i konfiguracija sterilnog pakiranja omogućava operaterima da ih lako dezinficiraju tijekom prenošenja u klasu A (npr. upotrebom višestrukih sterilnih obloga koje se mogu ukloniti pri svakom prenošenju iz niže u višu klasu). Ako se zaštita postiže izoliranjem u zatvorenom pakiranju, postupak pakiranja mora se provesti prije sterilizacije.

- VII.4.1.14. Prijenos u klasu A steriliziranih materijala, opreme, komponenti i pomoćnih predmeta u zatvorenom pakiranju mora se provoditi primjenom odgovarajućih validiranih metoda (na primjer zračne komore ili prijenosni otvori) uz popratnu dezinfekciju vanjskog dijela zatvorenog pakiranja. Može se razmotriti i upotreba tehnologije otvora za brzi prijenos<sup>(23)</sup>. Mora se dokazati da se primijenjenim metodama djelotvorno kontrolira potencijalni rizik od kontaminacije prostora klase A i klase B te se također mora dokazati da postupak dezinfekcije djelotvorno smanjuje kontaminaciju na pakiranju na prihvatljive razine za unos predmeta u prostore klase B i A.
- VII.4.1.15. Ako su materijali, oprema, komponente i pomoćni predmeti steriliziraju u zatvorenom pakiranju ili spremnicima, pakiranje mora biti kvalificirano za smanjenje rizika od mikrobiološke kontaminacije i kontaminacije česticama, endotoksinima/pirogenima ili kemijskim tvarima te za kompatibilnost s odabranom metodom sterilizacije. Proces zatvaranja pakiranja mora se validirati. Pri validaciji se mora uzeti u obzir cjelovitost sustava sterilne zaštitne barijere, maksimalno vrijeme čuvanja prije sterilizacije i maksimalni rok valjanosti dodijeljen steriliziranim predmetima. Prije upotrebe mora se provjeriti cjelovitost sustava sterilne zaštitne barijere za svaki sterilizirani predmet.
- VII.4.1.16. Za materijale, opremu, komponente i pomoćne predmete koji nisu dijelovi koji dolaze u izravan ili neizravan kontakt s proizvodom i nužni su za aseptičnu obradu, ali se ne mogu sterilizirati, mora se uspostaviti djelotvoran validirani proces dezinfekcije i prijenosa. Nakon dezinfekcije te predmete treba zaštititi kako bi se spriječila ponovna kontaminacija. Ti predmeti i drugi predmeti koji predstavljaju potencijalni put kontaminacije moraju se uključiti u program praćenja okoline.

#### VII.4.2. *Toplinska sterilizacija*

- VII.4.2.1. Svaki ciklus toplinske sterilizacije mora se evidentirati elektronički ili u tiskanom obliku primjenom opreme odgovarajuće točnosti i preciznosti. Korišteni sustav u svojim instrumentima za kontrolu i praćenje mora imati sigurnosne mjere i/ili redundanciju za otkrivanje ciklusa koji nije u skladu sa zahtjevima validiranih parametara ciklusa te za zaustavljanje ili prekid takvog ciklusa (npr. upotrebom dvojnih/dvostrukih sondi povezanih s neovisnim sustavima kontrole i praćenja).

<sup>(23)</sup> Za potrebe ovog Priloga „sustav/otvor za brzi prijenos” znači sustav koji se koristi za prijenos predmeta u sustav barijera s ograničenim pristupom ili izolatore kojim se smanjuje rizik za kritičnu zonu. Primjer bi bio spremnik za brzi prijenos s alfa/beta otvorom.

- VII.4.2.2. Položaj temperaturnih sonde koje se koriste za kontrolu i/ili bilježenje mora se odrediti tijekom validacije uzimajući u obzir dizajn sustava, a u cilju ispravnog bilježenja i prikazivanja rutinskih uvjeta ciklusa. Validacijskim studijama treba dokazati prikladnost položaja sonde za kontrolu i bilježenje u sustavu te one moraju uključivati provjeru funkcije i položaja sonde upotrebom neovisne sonde za praćenje smještene na istom položaju tijekom validacije.
- VII.4.2.3. Cijelo punjenje mora dostići potrebnu temperaturu prije početka mjerenja vremena sterilizacije. Za cikluse sterilizacije koji se kontroliraju s pomoću referentne sonde unutar punjenja posebnu pozornost treba posvetiti tome da se temperatura sonde u punjenju kontrolira unutar utvrđenog temperaturnog raspona prije početka ciklusa.
- VII.4.2.4. Nakon završetka faze visoke temperature ciklusa toplinske sterilizacije moraju se poduzeti mjere opreza protiv kontaminacije steriliziranog punjenja tijekom hlađenja. Tekućina ili plin za hlađenje koji dolaze u kontakt s proizvodom ili steriliziranim materijalom moraju biti sterilizirani. Dodatni zahtjevi koji se primjenjuju ako je odobreno parametarsko puštanje u promet utvrđeni su u Prilogu IX.
- VII.4.3. *Sterilizacija vlažnom toplinom*
- VII.4.3.1. Sterilizacija vlažnom toplinom može se postići parom (izravni ili neizravni kontakt) ili drugim sustavima kao što su sustavi pregrijane vode (kaskadni ili uranjajući ciklusi) koji se mogu upotrebljavati za spremnike koji se mogu oštetiti drugim vrstama ciklusa (npr. spremnici proizvedeni tehnologijom puhanja, punjenja i zatvaranja, plastične vrećice).
- VII.4.3.2. Predmeti koje treba sterilizirati, osim proizvoda u zatvorenim spremnicima, moraju biti suhi i pakirani u sustav zaštitnih barijera koji omogućava uklanjanje zraka i prodiranje pare te sprečava ponovnu kontaminaciju nakon sterilizacije. Svi predmeti u punjenju moraju biti suhi nakon uklanjanja iz sterilizatora. Suhoća punjenja potvrđuje se vizualnim pregledom kao dio prihvaćanja procesa sterilizacije.
- VII.4.3.3. Za porozne cikluse (tvrdi materijali), vrijeme, temperatura i tlak moraju se koristiti za praćenje procesa i moraju se evidentirati. Nakon vađenja iz autoklava mora se provjeriti postojanje oštećenja, cjelovitost materijala za pakiranje i vlažnost svih steriliziranih predmeta. Svi predmeti za koje se utvrdi da nisu prikladni moraju se ukloniti iz prostora proizvodnje i mora se provesti istraga.
- VII.4.3.4. Za autoklave koji mogu izvoditi predvakuumske cikluse sterilizacije temperatura se mora mjeriti na odvodu komore tijekom cijelog postupka sterilizacije. Prema potrebi se mogu koristiti i sonde u punjenju, ali kontrolni sustav mora ostati povezan s validacijom punjenja. U sustavima sterilizacije parom na mjestu temperatura se mora bilježiti na odgovarajućim mjestima odvoda kondenzata tijekom cijelog procesa sterilizacije. Validacija poroznih ciklusa mora uključivati izračun vremena ekvibracije <sup>(24)</sup>, vremena izlaganja, korelacije tlaka i temperature te minimalnog/maksimalnog temperaturnog raspona tijekom izlaganja. Validacija ciklusa tekućine mora uključivati temperaturu, vrijeme i/ili vrijednost  $F_0$  <sup>(25)</sup>. Za kritične parametre obrade moraju se utvrditi granične vrijednosti (uključujući odgovarajuća dopuštena odstupanja) i ti se parametri moraju potvrditi u okviru validacije sterilizacije i kriterija prihvatljivosti rutinskog ciklusa.
- VII.4.3.5. Ispitivanja nepropusnosti sterilizatora moraju se provoditi periodično (obično jednom tjedno) ako je vakuumska faza dio ciklusa te kad se sustav nakon sterilizacije vrati na tlak niži od okoline koja okružuje sterilizator.

<sup>(24)</sup> Za potrebe ovog Priloga „vrijeme ekvibracije” znači vrijeme koje prođe između postizanja temperature sterilizacije na referentnoj točki mjerenja i postizanja temperature sterilizacije na svim točkama unutar punjenja.

<sup>(25)</sup> Za potrebe ovog Priloga „vrijednost  $F_0$ ” znači letalni učinak izražen u ekvivalentnom vremenu u minutama pri referentnoj temperaturi koji se procesom postiže u punjenju koje se sterilizira, u odnosu na mikroorganizme s relevantnom teoretskom vrijednošću Z.

- VII.4.3.6. Ako proces sterilizacije uključuje uklanjanje zraka (npr. porozna punjenja autoklava, komore liofilizatora), mora postojati adekvatno jamstvo uklanjanja zraka prije i za vrijeme sterilizacije. Za autoklave to mora uključivati ispitni ciklus uklanjanja zraka (obično se provodi svakodnevno) ili upotrebu sustava za otkrivanje zraka. Punjenja koja se steriliziraju moraju biti dizajnirana tako da omogućuju djelotvorno uklanjanje zraka i slobodnu odvodnju kako bi se spriječilo nakupljanje kondenzata.
- VII.4.3.7. Izobličenje i oštećenje nekrutih spremnika koji se završno steriliziraju, kao što su spremnici proizvedeni tehnologijom puhanja, punjenja i zatvaranja ili tehnologijom oblikovanja, punjenja i zatvaranja, moraju se spriječiti odgovarajućim dizajnom i kontrolom ciklusa (na primjer namještanjem ispravnog tlaka, stupnja grijanja i hlađenja te obrazaca punjenja).
- VII.4.3.8. Ako se za sterilizaciju koriste sustavi s parom na mjestu (npr. za fiksne cjevovode, posude i komore liofilizatora), sustav mora biti odgovarajuće dizajniran i validiran kako bi se osigurala potrebna obrada svih dijelova sustava. Tijekom rutinske upotrebe sustav se mora pratiti s obzirom na temperaturu, tlak i vrijeme na odgovarajućim mjestima kako bi se osiguralo da su sva područja djelotvorno i reproducibilno sterilizirana. Mora se dokazati da su ta mjesta reprezentativna i u korelaciji s mjestima koja se najsporije griju tijekom početne i rutinske validacije. Nakon što se sustav sterilizira parom na mjestu, mora ostati cjelovit i, ako to zahtijevaju relevantne operacije, mora se održavati pod pozitivnim tlakom ili biti opremljen sterilizacijskim filtrom za odzračivanje prije upotrebe.
- VII.4.3.9. U ciklusima s tekućim punjenjem u kojima se kao medij za prijenos topline koristi pregrijana voda, zagrijana voda mora dosljedno dopirati do svih potrebnih kontaktnih točaka. Studije za početnu kvalifikaciju moraju uključivati mapiranje temperature cijelog punjenja. Moraju se provoditi rutinske provjere opreme kako bi se osiguralo da mlaznice (za dovod vode) nisu blokirane i da u odvodima nema ostataka.
- VII.4.3.10. Validacija sterilizacije tekućih punjenja u autoklavu s pregrijanom vodom mora uključivati mapiranje temperature cijelog punjenja i studije prodora topline i reproducibilnosti. Svi dijelovi punjenja moraju se ravnomjerno zagrijavati i postići željenu temperaturu tijekom utvrđenog vremena. Sonde za rutinsko praćenje temperature moraju biti u korelaciji s položajima najgoreg mogućeg slučaja utvrđenima tijekom procesa kvalifikacije.
- VII.4.4. *Sterilizacija suhom toplinom*
- VII.4.4.1. Pri sterilizaciji suhom toplinom koriste se visoke temperature zraka ili plina za sterilizaciju proizvoda ili predmeta. Posebno se primjenjuje za toplinsko uklanjanje teško uklonjivih kontaminanata otpornih na toplinu kao što su endotoksini/pirogeni. Kombinacijom vremena i temperature kojoj se izlažu proizvod, komponente ili oprema mora se ostvariti adekvatna i reproducibilna razina letalnog učinka i/ili inaktivacije/ uklanjanja endotoksina/pirogena pri rutinskoj primjeni unutar utvrđenih graničnih vrijednosti. Proces se može provoditi u peći ili kontinuiranom procesu u tunelu, npr. za sterilizaciju i depirogenizaciju staklenih spremnika.
- VII.4.4.2. Tuneli za sterilizaciju suhom toplinom / depirogenizaciju moraju se konfigurirati tako da protok zraka štiti cjelovitost i učinkovitost zone sterilizacije klase A održavanjem odgovarajućih razlika tlaka i protoka zraka kroz tunel. Moraju se ocijeniti profili razlike tlaka zraka. Mora se procijeniti utjecaj svake promjene protoka zraka kako bi se zajamčilo održavanje profila zagrijavanja. Sav zrak koji ulazi u tunel mora proći barem kroz HEPA filter te se periodično moraju provoditi ispitivanja (najmanje dvaput godišnje) kako bi se dokazala cjelovitost zračnog filtra. Osim toga, svi dijelovi tunela koji dolaze u kontakt sa steriliziranim komponentama moraju se na odgovarajući način sterilizirati ili dezinficirati.

Kritični parametri procesa koji se moraju uzeti u obzir tijekom validacije i/ili rutinske obrade među ostalim uključuju:

- brzinu vrpce ili vrijeme zadržavanja unutar zone sterilizacije,
- temperaturu – minimalne i maksimalne temperature,

- prodor topline u materijal/predmet,
  - raspodjelu/ujednačenost topline,
  - protok zraka određen profilima razlike tlaka zraka u korelaciji sa studijama raspodjele i prodora topline.
- VII.4.4.3. Ako se toplinski proces koristi kao dio procesa depirogenizacije za bilo koju komponentu ili opremu/materijal koji dolaze u kontakt s proizvodom, moraju se provesti validacijske studije kako bi se dokazalo da proces daje odgovarajuću vrijednost  $F_h$  <sup>(26)</sup> i rezultira smanjenjem koncentracije endotoksina za najmanje  $3 \log_{10}$ . Kad se to postigne, ne postoji dodatni zahtjev za dokazivanje sterilizacije.
- VII.4.4.4. Tijekom validacije moraju se koristiti spremnici s dodatkom endotoksina i mora se provesti potpuno usklađenje. Spremnici moraju biti reprezentativni za materijale koji se obično obrađuju (s obzirom na sastav materijala za pakiranje, poroznost, dimenzije, nazivnu zapreminu). Treba dokazati i kvantifikaciju i učinkovitost oporavka endotoksina.
- VII.4.4.5. Peći za suhu toplinu obično se koriste za sterilizaciju ili depirogenizaciju komponenata primarnog pakiranja, ishodišnih materijala ili djelatnih tvari, ali mogu se koristiti i za druge procese. Moraju se održavati pod pozitivnim tlakom u odnosu na čiste prostore niže klase tijekom cijelog postupka sterilizacije i razdoblja čuvanja nakon sterilizacije, osim ako je održana cjelovitost pakiranja. Sav zrak koji ulazi u peć mora proći kroz HEPA filter. Kritični parametri procesa koji se moraju uzeti u obzir tijekom kvalifikacije i/ili rutinske obrade uključuju među ostalim:
- temperaturu,
  - razdoblje/vrijeme izloženosti,
  - tlak u komori (za održavanje nadtlaka),
  - brzinu zraka,
  - kakvoću zraka u peći,
  - prodor topline u materijal/predmet (mjesto koja se sporo zagrijavaju),
  - raspodjelu/ujednačenost topline,
  - obrazac punjenja i konfiguraciju predmeta koji se steriliziraju/depirogeniziraju, uključujući minimalno i maksimalno punjenje.
- VII.4.5. *Sterilizacija zračenjem*
- VII.4.5.1. Sterilizacija zračenjem uglavnom se koristi za sterilizaciju materijala i proizvoda osjetljivih na toplinu. Ultraljubičasto zračenje nije prihvatljiva metoda sterilizacije. Posebni zahtjevi u vezi s primjenom sterilizacije ionizirajućim zračenjem utvrđeni su u Prilogu VII.
- VII.4.5.2. Postupcima validacije treba osigurati da se u obzir uzme učinak varijacije u gustoći proizvoda i pakiranja.
- VII.4.6. *Sterilizacija etilen oksidom*
- VII.4.6.1. Ova se metoda primjenjuje samo ako se ne može primijeniti nijedna druga metoda. Tijekom validacije procesa treba dokazati da nema štetnog učinka na proizvod i da su uvjeti i vrijeme predviđeni za otplinjavanje primjereni za smanjenje rezidualnog etilen oksida i produkata reakcije na utvrđene prihvatljive granične vrijednosti za određeni proizvod ili materijal.

<sup>(26)</sup> Za potrebe ovog Priloga „vrijednost  $F_h$ ” znači letalni učinak izražen u ekvivalentnom vremenu u minutama pri referentnoj temperaturi koji se procesom postiže u punjenju koje se sterilizira, u odnosu na mikroorganizme s relevantnom teoretskom vrijednošću Z.

- VII.4.6.2. Od ključne je važnosti izravan kontakt između plina i mikrobnih stanica. Stoga se moraju poduzeti mjere opreza kako bi se spriječila prisutnost organizama koji mogu biti zatvoreni u materijalu kao što su kristali ili osušeni proteini. Priroda, poroznost i količina materijala za pakiranje također mogu znatno utjecati na proces.
- VII.4.6.3. Prije izlaganja plinu materijali se moraju prilagoditi vlazi i temperaturi koje zahtijeva proces. Ako se za kondicioniranje punjenja za sterilizaciju koristi para, ona mora biti odgovarajuće kakvoće. Vrijeme potrebno za tu operaciju mora se uskladiti s potrebom da se vrijeme prije sterilizacije što je moguće više skрати.
- VII.4.6.4. Svaki ciklus sterilizacije mora se pratiti s pomoću prikladnih bioloških pokazatelja primjenom odgovarajućeg broja ispitnih jedinica raspoređenih u cijelom punjenju na definiranim mjestima koja su tijekom validacije utvrđena kao mjesta najgoreg mogućeg slučaja.
- VII.4.6.5. Kritični parametri procesa koji se moraju uzeti u obzir u okviru validacije procesa sterilizacije i rutinskog praćenja među ostalim uključuju:
- koncentraciju plina etilen oksida,
  - tlak,
  - količinu korištenog plina etilen oksida,
  - relativnu vlažnost,
  - temperaturu,
  - vrijeme izlaganja.
- VII.4.6.6. Nakon sterilizacije punjenje se mora prozračiti kako bi se plin etilen oksid i/ili njegovi produkti reakcije desorbirali iz pakiranog proizvoda do unaprijed utvrđenih razina. Prozračivanje se može provesti u komori sterilizatora i/ili u posebnoj komori ili prostoriji za prozračivanje. Faza prozračivanja mora se validirati kao dio cjelokupne validacije procesa sterilizacije etilen oksidom.
- VII.4.7. *Sterilizacija filtriranjem proizvoda koji se ne mogu sterilizirati u konačnom spremniku*
- VII.4.7.1 Otopine ili tekućine koje se ne mogu sterilizirati u svojem konačnom spremniku moraju se sterilizirati filtriranjem kroz sterilni sterilizacijski filter (s nazivnom veličinom pora od najviše 0,22 µm koja je primjereno validirana za dobivanje sterilnog filtrata) i zatim aseptično puniti u prethodno sterilizirani spremnik. Odabrani filter mora biti kompatibilan s proizvodom i u skladu s odobrenjem za stavljanje u promet.
- VII.4.7.2. Odgovarajući predfilteri za smanjenje biološkog opterećenja i/ili sterilizacijski filteri mogu se upotrebljavati na više točaka tijekom proizvodnog procesa kako bi se osiguralo nisko i kontrolirano biološko opterećenje tekućine prije završnog sterilizacijskog filtra. Zbog potencijalnih dodatnih rizika povezanih s procesom sterilne filtracije, u usporedbi s drugim procesima sterilizacije, dodatno filtriranje kroz sterilni sterilizacijski filter, što bliže mjestu punjenja, mora se smatrati dijelom sveobuhvatne strategije kontrole kontaminacije.
- VII.4.7.3. Odabir komponenata sustava za filtriranje i njihovo međusobno povezivanje i raspored u sustavu za filtriranje, uključujući predfiltere, mora se temeljiti na kritičnim atributima kakvoće proizvoda te obrazložiti i dokumentirati. Sustav za filtriranje mora što više smanjiti stvaranje vlakana i čestica, ne smije uzrokovati ili doprinijeti neprihvatljivim razinama nečistoća ili imati svojstva koja na drugi način mijenjaju kakvoću ili djelotvornost proizvoda. Isto tako, svojstva filtra moraju biti kompatibilna s tekućinom i na njih ne smije negativno utjecati proizvod koji se filtrira. Mora se ocijeniti adsorpcija komponenata proizvoda i ekstrakcija/ otpuštanje komponenata filtra.
- VII.4.7.4. Sustav za filtriranje mora biti osmišljen tako da:
- omogućiti rad unutar validiranih parametara procesa,
  - održava sterilnost filtrata,

- što više smanji broj potrebnih aseptičnih spojeva između završnog sterilizacijskog filtra i završnog punjenja proizvoda,
  - omogući obavljanje postupaka čišćenja prema potrebi,
  - omogući obavljanje postupaka sterilizacije, uključujući sterilizaciju na mjestu, prema potrebi,
  - omogući ispitivanje cjelovitosti na mjestu završnog sterilizacijskog filtra s porama veličine 0,22 µm, po mogućnosti kao zatvorenog sustava, prije i nakon filtracije, prema potrebi. Poželjno je primjenjivati metode ispitivanja cjelovitosti na mjestu kako bi se spriječio negativan utjecaj na kakvoću proizvoda.
- VII.4.7.5. Sterilna filtracija tekućina mora se validirati u skladu s odgovarajućim zahtjevima iz farmakopeje. Validacija se može grupirati prema različitim jačinama ili varijantama proizvoda, ali se mora provoditi u uvjetima najgoreg mogućeg slučaja. Grupiranje se mora obrazložiti i dokumentirati.
- VII.4.7.6. Tijekom validacije filtra se kad god je to moguće za ispitivanje sterilizacijskog filtra na zadržavanje bakterija <sup>(27)</sup> mora koristiti proizvod koji se filtrira. Ako proizvod koji se filtrira nije prikladan za upotrebu u ispitivanju zadržavanja bakterija, mora se obrazložiti upotreba prikladnog zamjenskog proizvoda u ispitivanju. Mora se opravdati i ispitni organizam koji se koristi u ispitivanju zadržavanja bakterija.
- VII.4.7.7. Parametri filtriranja koji se moraju uzeti u obzir i utvrditi tijekom validacije među ostalim uključuju:
- (a) tekućinu za močenje koja se koristi za ispitivanje cjelovitosti filtra:
    - odabir se mora temeljiti na preporuci proizvođača filtra ili tekućine koja se filtrira. Mora se utvrditi odgovarajuća specifikacija vrijednosti ispitivanja cjelovitosti,
    - ako se sustav ispire ili se ispituje cjelovitost *in situ* s tekućinom koja nije proizvod koji se filtrira, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se spriječili negativni učinci na kakvoću proizvoda;
  - (b) uvjete procesa filtracije, uključujući:
    - vrijeme zadržavanja tekućine prije filtriranja i učinak na biološko opterećenje,
    - kondicioniranje filtra, prema potrebi s tekućinom,
    - maksimalno vrijeme filtriranja / ukupno vrijeme u kojem je filter u kontaktu s tekućinom,
    - maksimalni radni tlak,
    - brzinu protoka,
    - maksimalni obujam filtriranja,
    - temperaturu,
    - vrijeme potrebno za filtriranje poznatog obujma otopine u bulku i razliku tlaka koju treba primijeniti na cijelom filtru.

<sup>(27)</sup> Za potrebe ovog Priloga „ispitivanje zadržavanja bakterija” znači ispitivanje koje se provodi kako bi se potvrdilo da filter može ukloniti bakterije iz plina ili tekućine. Ispitivanje se obično provodi s pomoću standardnog organizma, kao što je *Brevundimonas diminuta* pri najmanjoj koncentraciji od 10<sup>7</sup> jedinica koje tvore kolonije po cm<sup>2</sup>.

- VII.4.7.8. Moraju se provoditi rutinske kontrole procesa kako bi se zajamčilo poštovanje validiranih parametara filtriranja. Rezultati kritičnih parametara procesa moraju se uključiti u evidenciju o proizvodnji serije, uključujući, među ostalim, minimalno vrijeme potrebno za filtriranje poznatog obujma otopine u bulku i razlike tlaka u cijelom filtru. Svaka znatna razlika u odnosu na kritične parametre tijekom proizvodnje mora se dokumentirati i istražiti.
- VII.4.7.9. Cjelovitost steriliziranog sklopa filtra mora se provjeriti ispitivanjem cjelovitosti prije upotrebe (*Pre-Use Post Sterilisation Integrity Test* ili *PUPSIT*) kako bi se provjerilo je li došlo do oštećenja i gubitka cjelovitosti pri pripremi filtra prije upotrebe. Međutim, ispitivanje cjelovitosti prije upotrebe nakon sterilizacije ne mora uvijek biti moguće provesti nakon sterilizacije zbog ograničenja procesa (npr. filtriranje vrlo malog obujma otopine). U tim se slučajevima može primijeniti alternativni pristup pod uvjetom da je provedena temeljita procjena rizika i da se usklađenost postiže provođenjem odgovarajućih kontrola kako bi se ublažio rizik od necjelovitog sustava filtriranja.

Točke koje treba razmotriti pri takvoj procjeni rizika među ostalim uključuju:

- temeljito poznavanje i kontrolu procesa sterilizacije filtra kako bi se zajamčilo da se mogućnost oštećenja filtra svede na najmanju moguću mjeru,
- temeljito poznavanje i kontrolu lanca opskrbe, uključujući ugovorne objekte koji provode sterilizaciju, definirane uvjete prijevoza i pakiranje steriliziranog filtra (kako bi se spriječilo oštećenje filtra tijekom prijevoza i skladištenja),
- temeljito poznavanje procesa, kao što je specifična vrsta proizvoda, uključujući čestično opterećenje i mogući rizik od utjecaja na vrijednosti cjelovitosti filtra (kao što je mogućnost izmjene vrijednosti ispitivanja cjelovitosti i time sprečavanja otkrivanja necjelovitog filtra tijekom ispitivanja cjelovitosti filtra nakon upotrebe), i provedba koraka predfiltracije ili obrade prije završnog sterilizacijskog filtra kojima se uklanja čestično opterećenje prije sterilne filtracije.

Osim toga, sterilizacijski filter koji se koristi za sterilizaciju tekućine mora se podvrgnuti nedestruktivnom ispitivanju cjelovitosti nakon upotrebe prije uklanjanja filtra iz kućišta. Proces ispitivanja cjelovitosti mora se validirati, a rezultati ispitivanja moraju biti u korelaciji sa sposobnošću zadržavanja mikroorganizama na filtru utvrđenoj tijekom validacije. Primjeri ispitivanja koja se primjenjuju uključuju metodu mjehurića zraka, metodu difuzije, metodu prodiranja vode i metodu zadržavanja tlaka.

- VII.4.7.10. Cjelovitost kritičnih sterilnih filtara za odzračivanje plina i zraka (koji su izravno povezani sa sterilnošću proizvoda) mora se provjeriti ispitivanjem nakon upotrebe, pri čemu filter ostaje u sklopu ili kućištu filtra.
- VII.4.7.11. Cjelovitost nekritičnih filtara za odzračivanje zraka ili plina mora se potvrditi i evidentirati u odgovarajućim vremenskim razmacima. Ako se filteri za plin upotrebljavaju tijekom duljeg razdoblja, ispitivanje cjelovitosti mora se provesti pri ugradnji i prije zamjene. Maksimalno trajanje upotrebe mora se specificirati i pratiti na temelju rizika (npr. uzimajući u obzir maksimalni broj upotreba i dopuštenih ciklusa toplinske obrade / sterilizacije, prema potrebi).
- VII.4.7.12. Za filtriranje plina treba izbjegavati nenamjerno močenje ili vlaženje filtra ili opreme filtra.
- VII.4.7.13. Ako je proces sterilizacijske filtracije validiran kao sustav s više filtara za postizanje sterilnosti za određenu tekućinu, sustav za filtriranje smatra se jednom sterilizacijskom jedinicom i svi filteri u sustavu moraju uspješno proći ispitivanje cjelovitosti nakon upotrebe.
- VII.4.7.14. U redundantnom sustavu za filtriranje (u kojem postoji drugi redundantni sterilizacijski filter kao pričuvni, ali je proces sterilizacije validiran kao proces koji zahtijeva samo jedan filter), mora se provesti ispitivanje cjelovitosti primarnog sterilizacijskog filtra nakon upotrebe, a ako se dokaže da je cjelovit, nije potrebno provesti ispitivanje cjelovitosti redundantnog (pričuvnog) filtra nakon upotrebe. Međutim, ako primarni filter ne prođe uspješno ispitivanje cjelovitosti nakon upotrebe, mora se provesti ispitivanje cjelovitosti nakon upotrebe sekundarnog (redundantnog) filtra te se mora provesti istraga i procjena rizika kako bi se utvrdio razlog neuspješnog rezultata ispitivanja primarnog filtra.

- VII.4.7.15. Uzorci za određivanje biološkog opterećenja moraju se uzeti iz proizvoda u bulku i to neposredno prije završne sterilne filtracije. Ako se koristi sustav s redundantnom filtracijom, uzorci se moraju uzeti prije prvog filtra. Postupci za uzimanje uzoraka moraju se osmisлити tako da ne uzrokuju kontaminaciju.
- VII.4.7.16. Sterilizacijski filtri za tekućine moraju se odbaciti nakon obrade jedne serije i isti se filtar ne smije neprekidno koristiti dulje od jednog radnog dana, osim ako je takva upotreba validirana.
- VII.4.7.17. Ako je kampanjska proizvodnja proizvoda primjereno obrazložena u strategiji kontrole kontaminacije i validirana, proizvođač mora:
- (a) procijeniti i dokumentirati rizike povezane s trajanjem upotrebe filtra za proces sterilne filtracije za određenu tekućinu;
  - (b) provesti i dokumentirati djelotvorne validacijske i kvalifikacijske studije kako bi dokazao da trajanje upotrebe filtra za određeni proces sterilne filtracije za određenu tekućinu ne ugrožava uspješnost završnog sterilizacijskog filtra ili kakvoću filtrata;
  - (c) dokumentirati maksimalno validirano trajanje upotrebe filtra i provoditi kontrole kako bi se osiguralo da se filtri ne koriste dulje od validiranog maksimalnog trajanja upotrebe. O tim se kontrolama mora voditi evidencija;
  - (d) provoditi kontrole kako bi osigurao da se filtri koji su kontaminirani ostacima tekućine ili sredstva za čišćenje ili su na drugi način neispravni uklone iz upotrebe.
- VII.5. **Tehnologija oblikovanja, punjenja i zatvaranja (Form-Fill-Seal) <sup>(28)</sup>**
- VII.5.1. Strojevi za oblikovanje, punjenje i zatvaranje koji se koriste za završno sterilizirane proizvode moraju ispunjavati zahtjeve u pogledu okoline utvrđene u odjeljku VII.1.3. ovog Priloga, a strojevi za oblikovanje, punjenje i zatvaranje koji se koriste u aseptičnoj proizvodnji moraju ispunjavati zahtjeve u pogledu okoline utvrđene u tablici 4 ovog Priloga.
- VII.5.2. Kontaminacija folija za pakiranje koje se koriste tijekom procesa oblikovanja, punjenja i zatvaranja mora se svesti na najmanju moguću mjeru provođenjem odgovarajućih kontrola komponenata, isporuke i rukovanja. Zbog kritičnosti folija za pakiranje moraju se provoditi postupci kojima se osigurava da isporučene folije zadovoljavaju utvrđene specifikacije i da su odgovarajuće kakvoće, uključujući debljinu i čvrstoću materijala, mikrobiološku i kontaminaciju česticama, cjelovitost tiskanih informacija i dizajn pakiranja, prema potrebi. Učestalost uzorkovanja, biološko opterećenje i, ako je primjenjivo, razine endotoksina/pirogena folija za pakiranje i pripadajućih komponenata moraju se uzeti u obzir u strategiji kontrole kontaminacije.
- VII.5.3. Treba ocijeniti rad opreme, uključujući postupke postavljanja, punjenja, zatvaranja i rezanja, kako bi se na odgovarajući način mogli utvrditi, validirati, kontrolirati i pratiti kritični parametri procesa.
- VII.5.4. Svi plinovi koji dolaze u kontakt s proizvodom (npr. plinovi koji se koriste za napuhavanje spremnika ili za oblaganje proizvoda) moraju se filtrirati na odgovarajući način što je moguće bliže mjestu korištenja. Periodično se mora provjeravati i kakvoća korištenih plinova te djelotvornost sustava za filtriranje plinova u skladu s odjeljkom V.4. ovog Priloga.
- VII.5.5. Kontrole koje treba utvrditi tijekom kvalifikacije procesa oblikovanja, punjenja i zatvaranja, koje moraju biti dio strategije kontrole kontaminacije, među ostalim uključuju:
- određivanje granica kritične zone,
  - kontrolu i praćenje okoline, kako stroja tako i okruženja u koje je smješten,

<sup>(28)</sup> Za potrebe ovog Priloga „tehnologija oblikovanja, punjenja i zatvaranja” znači automatizirani proces punjenja koji se obično koristi za završno sterilizirane proizvode, pri čemu se primarni spremnik izrađuje iz kontinuirane ravne role folije za pakiranje uz istodobno punjenje oblikovanog spremnika proizvodom i zatvaranje napunjenih spremnika u jednom kontinuiranom procesu. U procesima oblikovanja, punjenja i zatvaranja može se koristiti sustav s jednom rolom (u kojem se jedna ravna rola folije mota oko sebe kako bi se oblikovala šupljina) ili sustav s dvije role (u kojem se dvije ravne role folije spajaju kako bi se oblikovala šupljina), često s pomoću vakuumskih kalupa ili plinova pod tlakom. Oblikovana šupljina se puni, zatvara i reže na dijelove. Folije su u pravilu izrađene od polimernog materijala, folije prevučene polimerom ili drugog prikladnog materijala.

- zahtjeve u pogledu zaštitne odjeće osoblja,
  - ispitivanje cjelovitosti linija za punjenje proizvoda i sustava za filtriranje (prema potrebi),
  - trajanje proizvodnje serije ili kampanje punjenja,
  - kontrolu folija za pakiranje, uključujući zahtjeve za dekontaminaciju ili sterilizaciju folija,
  - čišćenje na mjestu i sterilizaciju na mjestu opreme prema potrebi,
  - rad stroja, postavke i upravljanje alarmima (prema potrebi).
- VII.5.6. Kritični parametri procesa za oblikovanje, punjenje i zatvaranje moraju se utvrditi tijekom kvalifikacije opreme i među ostalim moraju obuhvaćati:
- postavke za ujednačene dimenzije pakiranja i rezanje u skladu s validiranim parametrima,
  - postavljanje, održavanje i praćenje validiranih temperatura oblikovanja (uključujući predgrijavanje i hlađenje), vremena i tlakova oblikovanja, prema potrebi,
  - postavljanje, održavanje i praćenje validiranih temperatura zatvaranja, ujednačenosti temperature zatvaranja na cijelom spoju, vremena i tlakova zatvaranja, prema potrebi,
  - temperaturu okoline i proizvoda,
  - ispitivanje čvrstoće i ujednačenosti zatvaranja pakiranja za pojedinu seriju,
  - postavke za ispravne obujme, brzine i ujednačenost punjenja,
  - postavke za svaki dodatni tisak (označivanje serije), ispupčeni ili udubljeni reljefni otisak kako se ne bi ugrozila cjelovitost jedinice,
  - metode i parametre za ispitivanje cjelovitosti napunjenih spremnika.
- VII.5.7. Tijekom proizvodnje treba provoditi provjeru, praćenje i evidentiranje kritičnih parametara procesa i rada opreme za proces oblikovanja, punjenja i zatvaranja.
- VII.5.8. U operativnim postupcima mora se opisati način otkrivanja i ispravljanja problema pri oblikovanju i zatvaranju. Odbijene jedinice ili problemi sa zatvaranjem moraju se evidentirati i istražiti.
- VII.5.9. Na temelju rizika moraju se uspostaviti odgovarajući postupci održavanja koji moraju uključivati planove održavanja i pregleda za alate koji su kritični za djelotvornost zatvaranja jedinica. Svi utvrđeni problemi koji upućuju na mogući problem u kakvoći proizvoda moraju se dokumentirati i istražiti.
- VII.6. **Tehnologija puhanja, punjenja i zatvaranja (*Blow-Fill-Seal*)** <sup>(29)</sup>
- VII.6.1. Oprema za puhanje, punjenje i zatvaranje koja se koristi za proizvodnju proizvoda koji se završno steriliziraju mora se instalirati barem u okolini klase D. Uvjeti na mjestu punjenja moraju biti u skladu sa zahtjevima u pogledu okoline utvrđenima u odjeljku VII.1.3. ovog Priloga.

<sup>(29)</sup> Za potrebe ovog Priloga tehnologija „puhanja, punjenja i zatvaranja” znači tehnologija u kojoj se spremnici oblikuju od termoplastičnog granulata, pune proizvodom i zatim zatvaraju u jednom kontinuiranom, integriranom i automatskom postupku. Dva najčešća tipa strojeva za puhanje, punjenje i zatvaranje su *shuttle* strojevi (s rezanjem priprema za puhanje) i rotacijski strojevi (zatvoreni pripremak za puhanje).

- VII.6.2. Ako se oprema za puhanje, punjenje i zatvaranje koristi za aseptičnu obradu, moraju se ispuniti sljedeći zahtjevi:
- (a) u slučaju *shuttle* strojeva koji se koriste za aseptično punjenje, pripremak za puhanje<sup>(30)</sup> izložen je okolini i stoga prostori u kojima se odvijaju ekstruzija priprema za puhanje, puhanje i zatvaranje moraju ispunjavati uvjete klase A u kritičnim zonama. Osim toga, okolina u kojoj se odvija punjenje mora se dizajnirati i održavati tako da ispunjava uvjete klase A za granične vrijednosti vijabilnih i ukupnih čestica u mirovanju i u radu;
  - (b) u slučaju rotacijskih strojeva koji se koriste za aseptično punjenje, pripremak za puhanje nakon oblikovanja uglavnom nije izložen okolini te se stoga okolina za punjenje unutar priprema za puhanje mora dizajnirati i održavati tako da ispunjava uvjete klase A za granične vrijednosti vijabilnih i ukupnih čestica u mirovanju i u radu;
  - (c) oprema mora biti instalirana barem u okolini klase C, pod uvjetom da se koristi odjeća za klasu A/B. Mikrobiološko praćenje (uključujući određivanje graničnih vrijednosti i učestalosti praćenja) operatera koji nose odjeću za klasu A/B u prostoru klase C mora se provoditi u skladu s načelima upravljanja rizikom.
- VII.6.3. Zbog stvaranja čestica prilikom ekstruzije polimera i rezanja tijekom rada i zbog ograničene veličine kritičnih zona za punjenje opreme za puhanje, punjenje i zatvaranje, nije potrebno praćenje ukupnih čestica za opremu u radu. Međutim, moraju biti dostupni podaci koji dokazuju da dizajn opreme osigurava da kritične zone okoline za proces punjenja ispunjavaju uvjete klase A u radu.
- VII.6.4. Praćenje prisutnosti vijabilnih čestica u okolini pri procesima puhanja, punjenja i zatvaranja mora se temeljiti na riziku i biti u skladu s odjeljkom VIII. ovog Priloga. Praćenje vijabilnih čestica u radu mora se provoditi cijelo vrijeme trajanja kritične obrade, uključujući tijekom sastavljanja opreme, uz iznimku rotacijskih strojeva kod kojih nije moguće praćenje kritične zone punjenja.
- VII.6.5. U programu kontrole i praćenja okoline moraju se uzeti u obzir pokretni dijelovi i složeni putevi protoka zraka nastali procesom puhanja, punjenja i zatvaranja te utjecaj velike toplinske snage procesa (npr. primjenom studija vizualizacije protoka zraka i/ili drugih jednakovrijednih studija). U programima praćenja okoline moraju se uzeti u obzir i čimbenici kao što je konfiguracija zračnog filtra, cjelovitost zračnog filtra, cjelovitost sustava hlađenja, dizajn i kvalifikacija opreme.
- VII.6.6. Zrak ili drugi plinovi koji dolaze u kontakt s kritičnim površinama spremnika tijekom ekstrudiranja, oblikovanja ili zatvaranja oblikovanog spremnika moraju se filtrirati na odgovarajući način. Kakvoća korištenog plina i djelotvornost sustava za filtriranja plina mora se periodično provjeravati u skladu s odjeljkom V.4. ovog Priloga.
- VII.6.7. Kontaminacija česticama i mikrobiološka kontaminacija granulata polimera mora se spriječiti odgovarajućim dizajnom, kontrolom i održavanjem sustava za skladištenje, uzorkovanje i distribuciju granulata polimera.
- VII.6.8. Mora se validirati sposobnost sustava za ekstrudiranje da osigura odgovarajuću sterilnosti oblikovanog spremnika. Moraju se utvrditi i kontrolirati učestalost uzorkovanja, biološko opterećenje i, ako je primjenjivo, razine endotoksina/pirogena sirovog polimera.
- VII.6.9. Intervencije zbog kojih je potrebno prekinuti punjenje i/ili ekstrudiranje, oblikovanje i zatvaranje te, prema potrebi, ponovno sterilizirati stroj za punjenje moraju se jasno utvrditi i opisati u postupku punjenja i, prema potrebi, uključiti u simulaciju aseptičnog procesa.

<sup>(30)</sup> Za potrebe ovog Priloga „pripremak za puhanje” znači cijev od polimera ekstrudirana strojem za puhanje, punjenje i zatvaranje od koje se oblikuju spremnici.

- VII.6.10. Kontrole utvrđene tijekom kvalifikacije opreme za puhanje, punjenje i zatvaranje moraju biti u skladu sa strategijom kontrole kontaminacije mjesta proizvodnje. Aspekti koje treba uzeti u obzir među ostalim uključuju:
- određivanje granica kritične zone,
  - kontrolu i praćenje okoline, kako stroja tako i okruženja u koje je smješten,
  - zahtjeve u pogledu zaštitne odjeće osoblja,
  - ispitivanje cjelovitosti linija za punjenje proizvoda i sustavâ za filtriranje (prema potrebi),
  - trajanje proizvodnje serije ili kampanje punjenja,
  - kontrolu polimernog granulata, uključujući sustave distribucije i kritične temperature ekstrudiranja,
  - čišćenje na mjestu i sterilizaciju na mjestu opreme, prema potrebi,
  - rad stroja, postavke i upravljanje alarmima (prema potrebi).
- VII.6.11. Kritični parametri procesa za opremu za puhanje, punjenje i zatvaranje moraju se utvrditi tijekom kvalifikacije opreme i među ostalim moraju obuhvaćati:
- čišćenje na mjestu i sterilizaciju na mjestu cijevi kroz koje prolazi proizvod i igala (vretena) za punjenje proizvoda,
  - postavljanje, održavanje i praćenje parametara ekstrudiranja, uključujući postavke temperature, brzine i grla ekstrudera za debljinu priprema za puhanje,
  - postavljanje, održavanje i praćenje temperatura oblikovanja, uključujući brzinu hlađenja ako je to potrebno za stabilnost proizvoda,
  - pripremu i sterilizaciju pomoćnih komponenata koje se dodaju oblikovanoj jedinici, npr. zatvarača za boce,
  - kontrolu okoline, čišćenje, sterilizaciju i praćenje kritičnih prostora za ekstrudiranje, prijenos i punjenje, prema potrebi,
  - ispitivanje debljine stijenke pakiranja na kritičnim točkama spremnika za pojedinu seriju,
  - postavke za ispravne obujme, brzine i ujednačenost punjenja,
  - postavke za svaki dodatni tisak (označivanje serije), ispupčeni ili udubljeni reljefni otisak kako se ne bi ugrozila cjelovitost i kakvoća jedinice,
  - metode i parametre za stopostotno ispitivanje cjelovitosti svih napunjenih spremnika,
  - postavke rezača ili bušilica koji se koriste za uklanjanje otpadne plastike koja okružuje napunjene jedinice (skidanje orubine s kalupljvine).
- VII.6.12. Tijekom proizvodnje treba provoditi provjeru, praćenje i evidentiranje kritičnih parametara procesa i rada opreme za proces puhanja, punjenja i zatvaranja.
- VII.6.13. U operativnim postupcima mora se opisati način otkrivanja i ispravljanja problema pri puhanju, oblikovanju i zatvaranju. Odbijene jedinice ili problemi sa zatvaranjem moraju se evidentirati i istražiti.

- VII.6.14. Ako proces puhanja, punjenja i zatvaranja uključuje dodavanje komponenata na oblikovane spremnike (npr. dodavanje zatvarača na boce velike zapremine za parenteralne pripravke), te se komponente moraju na odgovarajući način dekontaminirati i dodati u proces primjenom čistog i kontroliranog postupka. Primjenjuje se sljedeće:
- (a) za aseptične procese dodavanje komponenata provodi se u uvjetima klase A kako bi se zajamčila sterilnost kritičnih površina korištenjem unaprijed steriliziranih komponenata;
  - (b) za završno sterilizirane proizvode, validacijom procesa završne sterilizacije osigurava se sterilnost svih kritičnih putova proizvoda od komponente do oblikovanog spremnika, uključujući područja koja se ne može tijekom sterilizacije;
  - (c) moraju se utvrditi i validirati postupci ispitivanja kako bi se osiguralo djelotvorno zatvaranje komponenata i oblikovanih spremnika.
- VII.6.15. Na temelju rizika moraju se uspostaviti odgovarajući postupci održavanja koji moraju uključivati planove održavanja i pregleda za predmete koji su kritični za zatvaranje, cjelovitost i sterilnost jedinica.
- VII.6.16. Kalupi koji se koriste za oblikovanje spremnika smatraju se kritičnom opremom. Stoga sve promjene ili izmjene kalupa zahtijevaju ocjenu cjelovitosti spremnika gotovog proizvoda, koju, ako je to primjereno s obzirom na ishod ocjene, treba poduprijeti validacijom. Svi utvrđeni problemi koji upućuju na mogući problem u kakvoći proizvoda moraju se dokumentirati i istražiti.
- VII.7. **Liofilizacija** <sup>(31)</sup>
- VII.7.1. Liofilizacija je kritična faza procesa, a sve aktivnosti koje mogu utjecati na sterilnost proizvoda ili materijala moraju se smatrati nastavkom aseptične obrade. Konkretno, oprema za liofilizaciju i njezini procesi moraju biti dizajnirani tako da se sterilnost proizvoda ili materijala održi tijekom liofilizacije sprečavanjem mikrobiološke i kontaminacije česticama između punjenja proizvoda za liofilizaciju i završetka procesa liofilizacije. Kontrolne mjere moraju biti dio strategije kontrole kontaminacije.
- VII.7.2. Sterilizacija liofilizatora i sve pripadajuće opreme (npr. pladnjeva, stalaka za bočice) mora se validirati, a vrijeme čekanja između ciklusa sterilizacije i upotrebe mora se ispitati na odgovarajući način tijekom simulacije aseptičnog procesa. Liofilizator se mora redovito sterilizirati ovisno o dizajnu sustava. Osim toga, mora se provesti ponovna sterilizacija nakon održavanja ili čišćenja. Sterilizirani liofilizatori i sva pripadajuća oprema moraju se nakon sterilizacije zaštititi od kontaminacije.
- VII.7.3. Liofilizatori i svi povezani prostori za prijenos i punjenje/pražnjenje proizvoda moraju se dizajnirati tako da se intervencija operatera svede na najmanju moguću mjeru. Učestalost sterilizacije liofilizatora mora se odrediti na temelju dizajna i rizika povezanih s kontaminacijom sustava tijekom upotrebe. Liofilizatori koji se ručno pune ili prazne bez odvajanja s pomoću tehnologije barijera moraju se sterilizirati prije svakog punjenja. Za liofilizatore koji se pune i prazne automatiziranim sustavima ili su zaštićeni zatvorenim sustavima barijera učestalost sterilizacije mora se obrazložiti i dokumentirati kao dio strategije kontrole kontaminacije.
- VII.7.4. Cjelovitost liofilizatora mora se održavati nakon sterilizacije i tijekom liofilizacije. Filtar koji se koristi za održavanje cjelovitosti liofilizatora mora se sterilizirati prije svake upotrebe sustava, a rezultati ispitivanja cjelovitosti moraju biti dio potvrđivanja / puštanja serije u promet. Osim toga, učestalost ispitivanja vakuum/nepropusnosti u komori mora se dokumentirati, a na početku svakog ciklusa mora se navesti i provjeriti najveće dopušteno puštanje zraka u liofilizator.

<sup>(31)</sup> Za potrebe ovog Priloga „liofilizacija” znači fizikalno-kemijski proces sušenja namijenjen uklanjanju otapala sublimacijom iz vodenih i nevodnih sustava, prvenstveno kako bi se postigla stabilnost proizvoda ili materijala. Liofilizacija je sinonim za „sušenje zamrzavanjem”.

- VII.7.5. Potrebno je redovito provjeravati jesu li pladnjevi za liofilizaciju izobličeni ili oštećeni.
- VII.7.6. Pri planiranju punjenja (i pražnjenja ako liofilizirani materijal još nije zatvoren ili je izložen) moraju se među ostalim uzeti u obzir sljedeći aspekti:
- mora se navesti i dokumentirati obrazac punjenja unutar liofilizatora,
  - prijenos djelomično zatvorenih spremnika u liofilizator uvijek se mora obavljati u uvjetima klase A i provoditi tako da se što više smanje izravne intervencije operatera. Moraju se koristiti tehnologije kao što su transportni sustavi ili mobilni prijenosni sustavi (npr. kolica za prijenos s čistim zrakom, mobilne radne stanice s jednosmjernim protokom zraka) kako bi se održala čistoća sustava koji se koristi za prijenos djelomično zatvorenih spremnika. Umjesto toga, ako je to potkrijepljeno validacijom, za zaštitu djelomično začepljenih bočica mogu se koristiti pladnjevi zatvoreni u klasi A koji nisu otvarani u prostoru klase B (npr. odgovarajuće zatvorene kutije),
  - transportni uređaji i odzračivanje zone punjenja liofilizatora ne smiju negativno utjecati na protok zraka,
  - nezatvoreni spremnici (kao što su djelomično začepljene bočice) moraju se čuvati u uvjetima klase A i u pravilu moraju biti odvojeni od operatera tehnologijom fizičkih barijera ili drugim odgovarajućim mjerama,
  - ako čepovi nisu do kraja postavljeni prije otvaranja komore liofilizatora, proizvod izvađen iz liofilizatora mora ostati u uvjetima klase A tijekom daljnjeg rukovanja,
  - alat koji se koristi tijekom punjenja i pražnjenja liofilizatora (npr. pladnjevi, vreće, pribor za postavljanje, pincete) mora biti sterilan.
- VII.8. **Zatvoreni sustavi**
- VII.8.1. Upotrebom zatvorenih sustava može se smanjiti rizik od mikrobiološke kontaminacije, kontaminacije česticama i kemijske kontaminacije iz okoline. Zatvoreni sustavi moraju biti dizajnirani tako da se smanji potreba za ručnim manipulacijama i povezani rizici.
- VII.8.2. Ključno je osigurati sterilnost svih površina zatvorenih sustava za aseptičnu obradu koje dolaze u kontakt s proizvodom. Stoga dizajnom i odabirom zatvorenih sustava koji se koriste za aseptičnu obradu treba zajamčiti održavanje sterilnosti. Spajanje sterilne opreme (npr. cijevi/cjevovodi) iza završnog sterilizacijskog filtra mora se izvoditi aseptično (npr. s pomoću uređaja za intrinzično sterilno spajanje).
- VII.8.3. Moraju se uvesti odgovarajuće mjere kako bi se zajamčila cjelovitost komponenata koje se koriste u aseptičnim spojevima. Način na koji se to postiže mora se utvrditi i navesti u strategiji kontrole kontaminacije. Posebno se moraju uzeti u obzir odgovarajuća ispitivanja cjelovitosti sustava ako postoji rizik od ugrožavanja sterilnosti proizvoda. Ocjena dobavljača mora uključivati usporedbu podataka u odnosu na potencijalne načine kvara koji mogu dovesti do gubitka sterilnosti sustava.
- VII.8.4. Pri određivanju neposrednog okruženja u kojem se nalaze zatvoreni sustavi moraju se uzeti u obzir dizajn sustava i procesi koji se izvode. Za aseptične obrade i ako postoji rizik od ugrožavanja cjelovitosti sustava, sustav se mora smjestiti u klasu A. Ako se može dokazati da sustav ostaje cjelovit pri svakoj upotrebi (npr. ispitivanjem tlaka i/ili praćenjem), može se koristiti i prostor niže klase. Svaki prijenos između klasificiranih prostora mora se temeljito procijeniti u skladu s odjeljkom III.2. ovog Priloga. Otvaranje zatvorenog sustava (npr. radi održavanja proizvodne linije za proizvode u bulku) mora se provoditi u klasificiranom prostoru prikladnom za materijale (npr. klasa C za procese završne sterilizacije ili klasa A za aseptičnu obradu) ili se mora provesti dodatno čišćenje i dezinfekcija (i sterilizacija u slučaju aseptičnih procesa).

## VII.9. Sustavi za jednokratnu upotrebu <sup>(32)</sup>

- VII.9.1. Sustavi za jednokratnu upotrebu mogu se koristiti u proizvodnji sterilnih proizvoda kao alternativa opremi za višekratnu upotrebu. Sustavi za jednokratnu upotrebu mogu biti pojedinačne komponente ili se mogu sastojati od više komponenata kao što su vreće, filtri, cijevi, priključci, ventili, boce za pohranu i senzori. Sustavi za jednokratnu upotrebu moraju biti dizajnirani tako da smanje potrebu za manipulacijama i složenost ručnih intervencija.
- VII.9.2. Sa sustavima za jednokratnu upotrebu povezani su određeni posebni rizici koji se moraju procijeniti u okviru strategije kontrole kontaminacije, među ostalim uključujući:
- interakciju između proizvoda i površine koja dolazi u kontakt s proizvodom (kao što su adsorpcija ili otpuštene <sup>(33)</sup> i ekstrahirane tvari <sup>(34)</sup>),
  - osjetljivost sustava u usporedbi s fiksnim sustavima za višekratnu upotrebu,
  - povećanje broja i složenosti ručnih operacija (uključujući pregled i rukovanje sustavom) i spojeva,
  - složenost sklapanja,
  - provođenje ispitivanja cjelovitosti sterilizacijskih filtara prije i nakon upotrebe,
  - rizik od rupa i propuštanja,
  - mogućnost ugrožavanja sustava pri otvaranju vanjskog pakiranja,
  - rizik od kontaminacije česticama.
- VII.9.3. Procesi sterilizacije za sustave za jednokratnu upotrebu moraju se validirati i mora se dokazati da nemaju negativan utjecaj na rad sustava.
- VII.9.4. Ocjena dobavljača sustava za jednokratnu upotrebu, uključujući sterilizaciju, ključna je za odabir i upotrebu tih sustava. Stoga za sterilne sustave za jednokratnu upotrebu treba provesti provjeru osiguravanja sterilnosti u okviru kvalifikacije dobavljača te po primitku provjeriti dokaze o sterilizaciji svake jedinice.
- VII.9.5. Adsorpcija i reaktivnost proizvoda s površinama koje dolaze u kontakt s proizvodom moraju se ocijeniti u uvjetima procesa.
- VII.9.6. Moraju se ocijeniti profili ekstrahiranih i otpuštenih tvari sustava za jednokratnu upotrebu i učinak na kakvoću proizvoda, posebno ako je sustav izrađen od polimernih materijala. Mora se procijeniti svaka komponenta kako bi se ocijenili podaci o profilu ekstrahiranih tvari. Za komponente kod kojih postoji visok rizik od otpuštenih tvari, uključujući one koje mogu apsorbirati obrađene materijale ili one koje su u duljem kontaktu s materijalom, mora se uzeti u obzir ocjena studija profila otpuštenih tvari, uključujući sigurnosne rizike. Ako se primjenjuju simulirani uvjeti obrade, ti uvjeti moraju točno odražavati stvarne uvjete obrade i biti znanstveno utemeljeni.

<sup>(32)</sup> Za potrebe ovog Priloga „sustavi za jednokratnu upotrebu” znači sustavi u kojima se komponente koje dolaze u kontakt s proizvodom koriste samo jednom kao zamjena za opremu za višekratnu upotrebu, kao što su prijenosni vodovi ili spremnici za pakiranja u bulku napravljeni od nehrđajućeg čelika.

<sup>(33)</sup> Za potrebe ovog Priloga „otpuštene tvari” znači kemijske tvari koje u uobičajenim uvjetima upotrebe ili skladištenja s površine procesne opreme ili spremnika koja je u kontaktu s proizvodom migriraju u proizvod ili materijal koji se obrađuje.

<sup>(34)</sup> Za potrebe ovog Priloga „ekstrahirane tvari” znači kemijske tvari koje s površine procesne opreme migriraju u proizvod ili materijal koji se obrađuje kad su izložene određenom otapalu u ekstremnim uvjetima.

- VII.9.7. Sustavi za jednokratnu upotrebu moraju biti dizajnirani tako da sačuvaju cjelovitost tijekom cijelog procesa obrade u predviđenim radnim uvjetima. Treba obratiti pozornost na strukturnu cjelovitost komponenata za jednokratnu upotrebu ako mogu biti izložene ekstremnim uvjetima (npr. procesima zamrzavanja i odmrzavanja) tijekom rutinske obrade ili prijevoza, uključujući provjeru da uređaji za intrinzično sterilno spajanje (toplinsko i mehaničko brtvljenje) ostaju cjeloviti u tim uvjetima.
- VII.9.8. Za sustave za jednokratnu upotrebu moraju se utvrditi i primjenjivati kriteriji prihvatljivosti koji odgovaraju rizicima ili kritičnosti proizvoda i njihovih procesa. Po primitku se provjerava svaki pojedinačni dio sustava za jednokratnu upotrebu kako bi se osiguralo da su proizvedeni, dobavljeni i isporučeni u skladu s odobrenom specifikacijom. Prije upotrebe mora se provesti i dokumentirati vizualni pregled vanjskog pakiranja (npr. izgled vanjske kutije, vrećica proizvoda) i tiska etiketa te se moraju provjeriti priloženi dokumenti (npr. potvrda o sukladnosti i dokaz o sterilizaciji).
- VII.9.9. Kritični postupci ručnog rukovanja sustavima za jednokratnu upotrebu, kao što je sklapanje i spajanje, moraju se na odgovarajući način kontrolirati i provjeriti tijekom simulacije aseptičnog procesa.

## ODJELJAK VIII.

### PRAĆENJE OKOLINE I PROCESA

#### VIII.1. Opći zahtjevi

- VIII.1.1. Svako mjesto proizvodnje mora imati program praćenja okoline i procesa kako bi se mogle pratiti kontrole namijenjene smanjenju rizika od mikrobiološke kontaminacije i kontaminacije česticama. Taj program, koji mora biti dio sveobuhvatne strategije kontrole kontaminacije, obično se mora sastojati od sljedećih elemenata:
- praćenje okoline – ukupne čestice,
  - praćenje okoline i osoblja – vijabilne čestice,
  - temperatura, relativna vlažnost i druge posebne značajke,
  - simulacija aseptičnog procesa (samo za aseptično proizvedene proizvode).
- VIII.1.2. Pouzdanost svakog elementa sustava praćenja ograničena je ako se promatra pojedinačno. Stoga se rezultat svakog prethodno opisanog elementa ne može sam po sebi smatrati pokazateljem asepsa. Međutim, rezultati svih elemenata programa pomažu u potvrđivanju pouzdanosti dizajna, validacije i rada sustava koji se prati.
- VIII.1.3. Informacije iz programa moraju se koristiti za rutinsko potvrđivanje / puštanje serije u promet te za periodično ocjenjivanje tijekom preispitivanja ili istrage procesa. To se odnosi i na završnu sterilizaciju i na aseptične procese, međutim, kritičnost utjecaja može se razlikovati ovisno o vrsti proizvoda i procesa.

#### VIII.2. Praćenje okoline i procesa

- VIII.2.1. Program praćenja okoline ima dvostruku svrhu:
- osigurati da čiste prostorije i oprema za čisti zrak kontinuirano omogućuju okolinu odgovarajuće čistoće zraka u skladu s dizajnom i regulatornim zahtjevima,
  - djelotvorno otkrivati odstupanja od graničnih vrijednosti okoline, koja su poticaj za pokretanje istraga i procjenu rizika za kakvoću proizvoda.

Moraju se provoditi procjene rizika kako bi se uspostavio sveobuhvatan program praćenja okoline, uključujući mjesta uzorkovanja, učestalost praćenja, metode praćenja i uvjete inkubacije (npr. vrijeme, temperature, aerobni i/ili anaerobni uvjeti). Procjena rizika posebno mora uključivati određivanje kritičnih mjesta za praćenje, mjesta na kojima prisutnost mikroorganizama tijekom obrade može utjecati na kakvoću proizvoda (npr. prostori klase A, prostori za aseptičnu obradu i prostori klase B koji su izravno povezani s prostorom klase A).

Procjene rizika moraju se provoditi na temelju posebnih značajki ulaznih materijala u procesu i gotovog proizvoda, objekata, opreme, kritičnosti posebnih procesa i faza, uključenih operacija, podataka iz rutinskog praćenja, podataka o praćenju dobivenih tijekom kvalifikacije i poznavanja tipične mikrobne flore izolirane iz okoliša. Stoga je za uspostavu programa praćenja okoline potrebno detaljno poznavati te aspekte. U obzir se moraju uzeti i druge relevantne informacije, kao što su studije vizualizacije zraka.

Procjene rizika moraju se redovito preispitivati kako bi se potvrdila djelotvornost programa praćenja okoline na mjestu proizvodnje.

- VIII.2.2. Rutinsko praćenje čistih prostorija, opreme za čisti zrak i osoblja mora se provoditi u radu tijekom svih kritičnih faza obrade, uključujući postavljanje opreme.
- VIII.2.3. Druge značajke, kao što su temperatura i relativna vlažnost, moraju se kontrolirati unutar raspona koji su u skladu sa zahtjevima za proizvod/obradu/osoblje i omogućavaju održavanje utvrđenih standarda čistoće (npr. klase A ili B).
- VIII.2.4. Praćenjem klase A mora se dokazati održavanje aseptičnih uvjeta obrade tijekom kritičnih operacija. Praćenje se mora provoditi na mjestima koja predstavljaju najveći rizik od kontaminacije sterilnih površina opreme, spremnika, zatvarača i proizvoda. Odabir mjesta za praćenje te orijentacija i položaj uređaja za uzorkovanje moraju biti primjereni za dobivanje pouzdanih podataka iz kritičnih zona.
- VIII.2.5. Metode uzorkovanja ne smiju predstavljati rizik od kontaminacije za proizvodne operacije.
- VIII.2.6. Moraju se utvrditi odgovarajuće razine upozorenja i granične vrijednosti za poduzimanje mjera za rezultate praćenja vijabilnih i ukupnih čestica. Najviše granične vrijednosti za poduzimanje mjera za ukupne čestice opisane su u tablici 5, a najviše granične vrijednosti za poduzimanje mjera za vijabilne čestice opisane su u tablici 6. Međutim, mogu se primjenjivati strože granične vrijednosti za poduzimanje mjera ovisno o trendovima podataka, prirodi procesa ili u skladu sa strategijom kontrole kontaminacije. Razine upozorenja za vijabilne i ukupne čestice utvrđuju se na temelju rezultata ispitivanja za kvalifikaciju čiste prostorije i periodično se moraju preispitati na temelju tekućih podataka o trendovima.
- VIII.2.7. Razine upozorenja za klasu A (samo ukupne čestice), klasu B, klasu C i klasu D moraju se utvrditi tako da se otkriju i otklone negativni trendovi (npr. određeni broj događaja ili pojedinačnih događaja koji upućuju na pogoršanje kontrole okoline).
- VIII.2.8. U postupcima praćenja mora se definirati pristup praćenju trendova. Trendovi obuhvaćaju među ostalim:
  - povećanje broja odstupanja u odnosu na granične vrijednosti za poduzimanje mjera ili razine upozorenja,
  - uzastopna odstupanja od razina upozorenja,
  - redovita, ali izolirana odstupanja od graničnih vrijednosti za poduzimanje mjera koja mogu imati zajednički uzrok (npr. pojedinačna odstupanja koja se uvijek javljaju nakon planiranog preventivnog održavanja),
  - promjene u vrsti mikrobne flore i brojnosti te prevladavanje određenih organizama. Posebnu pozornost treba posvetiti izoliranim organizmima koji mogu upućivati na gubitak kontrole, pogoršanju čistoće ili organizmima koje može biti teško kontrolirati, kao što su sporogeni mikroorganizmi i plijesni.

VIII.2.9. Praćenje čistih prostorija klase C i D u radu mora se provoditi na temelju podataka prikupljenih tijekom kvalifikacije i rutinskih podataka kako bi se omogućila djelotvorna analiza trendova. Zahtjevi u pogledu razina upozorenja i graničnih vrijednosti za poduzimanje mjera ovisit će o prirodi operacija koje se provode. Granične vrijednosti za poduzimanje mjera mogu biti strože od onih navedenih u tablicama 5 i 6.

VIII.2.10. Ako se prekorače granične vrijednosti za poduzimanje mjera, potrebno je istražiti temeljni uzrok, procijeniti potencijalni utjecaj na proizvod (uključujući serije proizvedene između praćenja i izvješćivanja) i provesti korektivne i preventivne mjere (prema potrebi).

Ako se prekorače razine upozorenja, obvezno treba provesti procjenu i praćenje, uključujući razmatranje istrage i/ili korektivnih mjera kako bi se izbjeglo daljnje pogoršanje okoline.

Navedeno mora biti predviđeno u operativnim postupcima.

### VIII.3. Praćenje okoline – ukupne čestice

VIII.3.1. Mora se uspostaviti program praćenja ukupnog broja čestica kako bi se dobili podaci za procjenu potencijalnih rizika od kontaminacije te osiguralo da okolina za sterilne/aseptične operacije ostane u kvalificiranom stanju.

VIII.3.2. Granične vrijednosti koncentracije čestica u zraku pri praćenju okoline za prostore određene klase navedene su u tablici 5.

Tablica 5.

#### Najveća dopuštena koncentracija ukupnih čestica za praćenje

| Klasa | Najviše granične vrijednosti za ukupne čestice<br>$\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                                        | Najviše granične vrijednosti za ukupne čestice<br>$\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                                        |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|       | u mirovanju                                                                         | u radu                                 | u mirovanju                                                                       | u radu                                 |
| A     | 3 520                                                                               | 3 520                                  | 29                                                                                | 29                                     |
| B     | 3 520                                                                               | 352 000                                | 29                                                                                | 2 930                                  |
| C     | 352 000                                                                             | 3 520 000                              | 2 930                                                                             | 29 300                                 |
| D     | 3 520 000                                                                           | nije unaprijed utvrđeno <sup>(1)</sup> | 29 300                                                                            | nije unaprijed utvrđeno <sup>(1)</sup> |

<sup>(1)</sup> Za klasu D granične vrijednosti u radu nisu unaprijed utvrđene. Proizvođač mora utvrditi granične vrijednosti u radu na temelju procjene rizika i rutinskih podataka, ako je primjenjivo.

Napomena 1: granične vrijednosti čestica navedene u tablici za stanje „u mirovanju” moraju se postići nakon kratkog razdoblja „čišćenja” utvrđenog tijekom kvalifikacije (orijentacijska vrijednost manje od 20 minuta) bez prisutnosti osoblja nakon završetka operacija.

Napomena 2: sporadično otkrivanje makročestica, posebno  $\geq 5 \mu\text{m}$ , unutar klase A može se smatrati pogreškom uzrokovanom elektroničkim šumom, rasipnom svjetlosti, gubitkom koincidentnosti itd. Međutim, uzastopno ili redovito otkrivanje niskih razina može upućivati na moguću kontaminaciju i stoga se mora istražiti. Takvi događaji mogu upućivati na prijevremeni kvar filtracijskog sustava za dovod zraka u prostoriju ili kvar opreme ili mogu biti znak loših praksi tijekom postavljanja stroja i rutinskih operacija.

VIII.3.3. Za klasu A praćenje čestica mora se provoditi cijelo vrijeme trajanja kritične obrade, uključujući sklapanje opreme.

VIII.3.4. Prostor klase A mora se kontinuirano pratiti (za čestice  $\geq 0,5$  i  $\geq 5 \mu\text{m}$ ) uz odgovarajuću brzinu protoka uzorka (najmanje 28 litara ( $1\text{ft}^3$ ) u minuti) kako bi se obuhvatile sve intervencije, prolazni događaji i svako pogoršanje sustava. Sustav mora često uspoređivati rezultate pojedinačnih uzoraka s razinama upozorenja i graničnim vrijednostima za poduzimanje mjera učestalosti koja omogućuje da se svako potencijalno odstupanje identificira i na njega pravodobno odgovori. Alarmi se moraju aktivirati ako se prekorače razine upozorenja. U postupcima se moraju definirati mjere koje treba poduzeti kao odgovor na alarme, uključujući razmatranje dodatnog mikrobiološkog praćenja.

- VIII.3.5. Preporučuje se upotreba sličnog sustava za prostor klase B, iako se učestalost uzorkovanja može smanjiti. Prostor klase B mora se pratiti s učestalošću i dostatnom veličinom uzorka da se programom obuhvati svako povećanje razina kontaminacije i pogoršanje sustava. Ako se prekorače razine upozorenja, moraju se aktivirati alarmi.
- VIII.3.6. Pri odabiru sustava praćenja moraju se uzeti u obzir rizici koje predstavljaju materijali koji se koriste u proizvodnoj operaciji (npr. živi organizmi, proizvodi u prahu ili radiofarmaceutici) i mogu dovesti do bioloških ili kemijskih opasnosti ili opasnosti od zračenja.
- VIII.3.7. Ako su zbog uključenih procesa prisutni kontaminanti koji mogu potencijalno oštetiti brojač čestica ili predstavljati opasnost (npr. živi organizmi, proizvodi u prahu i opasnosti od zračenja), učestalost i strategija koje se primjenjuju moraju biti adekvatne kako bi se omogućila klasifikacija okoliša prije i nakon izlaganja riziku. Mora se razmotriti pojačano praćenje vijabilnih čestica kako bi se, prema potrebi, omogućilo sveobuhvatno praćenje procesa. Osim toga, praćenje se mora provoditi tijekom simuliranih operacija u odgovarajućim vremenskim razmacima. Utvrđeni pristup mora biti dio strategije kontrole kontaminacije.
- VIII.3.8. Veličina uzoraka za praćenje uzetih s pomoću automatiziranih sustava obično ovisi o brzini uzorkovanja korištenog sustava. Obujam uzoraka ne mora biti jednak onom koji se upotrebljava za službenu klasifikaciju čistih prostorija i opreme za čisti zrak. Obujam uzoraka za praćenje mora se obrazložiti.

#### VIII.4. **Praćenje okoline i osoblja – vijabilne čestice**

- VIII.4.1. Ako se obavljaju aseptične operacije, potrebno je provoditi često mikrobiološko praćenje primjenom kombinacije metoda kao što su taložne ploče, uzorkovanje volumnog protoka zraka, uzorkovanje rukavica, zaštitne odjeće i površina (npr. brisovi i kontaktne ploče). Konkretno:

- praćenje vijabilnih čestica mora se provoditi u čistim prostorijama kad se ne odvijaju uobičajene proizvodne operacije (npr. nakon dezinfekcije, prije početka proizvodnje, po završetku serije i nakon razdoblja prekida) i u povezanim prostorijama koje se nisu koristile, kako bi se otkrili potencijalni slučajevi kontaminacije koji mogu utjecati na kontrole u čistim prostorijama. U slučaju incidenta, za provjeru djelotvornosti korektivne mjere (npr. čišćenje i dezinfekcija) mogu se uvesti dodatna mjesta uzorkovanja,
- kontinuirano praćenje vijabilnih čestica u zraku u klasi A (npr. uzorkovanje zraka ili taložne ploče) mora se provoditi cijelo vrijeme trajanja kritične obrade, uključujući sklapanje opreme (aseptično postavljanje) i kritičnu obradu. Sličan pristup mora se razmotriti za čiste prostorije klase B na temelju rizika od utjecaja na aseptičnu obradu. Praćenje se mora provoditi tako da se obuhvate sve intervencije, prolazni događaji i svako pogoršanje sustava te spriječi svaki rizik uzrokovan intervencijama operacija praćenja.

Korištena metoda uzorkovanja mora se obrazložiti u strategiji kontrole kontaminacije te mora biti dokazano da nema štetan utjecaj na obrasce protoka zraka u prostorima klase A i B. Na kraju operacije moraju se kontrolirati površine čiste prostorije i opreme.

- VIII.4.2. Praćenje osoblja provodi se na temelju procjene rizika kojom se ocjenjuju mjesta, vrsta i učestalost praćenja na temelju aktivnosti koje se provode i blizine kritičnih zona. Od ključne je važnosti mikrobiološko praćenje osoblja u prostorima klase A i B. Ako se izvode ručne operacije (npr. aseptično miješanje ili punjenje), veći naglasak treba staviti na mikrobiološko praćenje zaštitne odjeće, a provedene mjere praćenja moraju se obrazložiti u strategiji kontrole kontaminacije.

- VIII.4.3. Praćenje mora obuhvaćati uzorkovanje osoblja u određenim vremenskim razmacima tijekom procesa. Uzorkovanje osoblja mora se provoditi tako da se ne ugrozi proces. Posebna se pozornost mora posvetiti praćenju osoblja nakon sudjelovanja u kritičnim intervencijama (minimalno rukavica, ali može biti potrebno praćenje i drugih dijelova zaštitne odjeće ovisno o procesu) i pri svakom izlasku iz čiste prostorije klase B (rukavice i zaštitna odjeća).
- VIII.4.4. Ako se provodi praćenje rukavica nakon kritičnih intervencija, vanjske rukavice treba zamijeniti prije nastavka aktivnosti. Ako je nakon kritičnih intervencija potrebno praćenje zaštitne odjeće, odjeća se mora zamijeniti prije daljnjih aktivnosti u čistoj prostoriji.
- VIII.4.5. Ako praćenje rutinski provodi osoblje u proizvodnji, potreban je redovit nadzor odjela za kakvoću.
- VIII.4.6. Proizvođači mogu razmotriti primjenu odgovarajućih alternativnih sustava praćenja, kao što su brze metode, kako bi se ubrzalo otkrivanje mikrobiološke kontaminacije i smanjili rizici za proizvod. Te metode brzog i automatiziranog mikrobiološkog praćenja mogu se primijeniti nakon što se validacijom dokaže njihova jednakovrijednost ili superiornost u odnosu na uspostavljene metode.
- VIII.4.7. Moraju se uspostaviti postupci za ocjenu i tumačenje odgovarajućih mjera (ako je potrebno) s obzirom na rezultate dobivene uzorkovanjem. Moraju biti dostupni podaci koji potvrđuju učinkovitost oporavka odabranih metoda uzorkovanja. Granične vrijednosti za poduzimanje mjera za kontaminaciju vijabilnim česticama prikazane su u tablici 6.

Tablica 6.

**Najviše granične vrijednosti za poduzimanje mjera za kontaminaciju vijabilnim česticama**

| Klasa | Uzorak zraka<br>CFU/m <sup>3</sup> | Taložne ploče<br>(promjer 90 mm)<br>CFU / 4 sata <sup>(1)</sup> | Kontaktne ploče<br>(promjer 55 mm),<br>CFU / ploča <sup>(2)</sup> | Otisak rukavica,<br>uključujući 5 prstiju na<br>obje ruke CFU/<br>rukavica |
|-------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| A     | Nema rasta <sup>(3)</sup>          |                                                                 |                                                                   |                                                                            |
| B     | 10                                 | 5                                                               | 5                                                                 | 5                                                                          |
| C     | 100                                | 50                                                              | 25                                                                | —                                                                          |
| D     | 200                                | 100                                                             | 50                                                                | —                                                                          |

<sup>(1)</sup> — Taložne ploče moraju biti izložene u prostorima klase A i B tijekom operacija (uključujući postavljanje opreme) i moraju se prema potrebi mijenjati nakon najviše četiri sata (vrijeme izlaganja mora se temeljiti na validaciji uključujući studije oporavka i ne smije negativno utjecati na prikladnost korištenih hranjivih podloga).

— Za prostore klase C i D, vrijeme izlaganja (najviše četiri sata) i učestalost moraju se temeljiti na načelima upravljanja rizikom u kakvoći.

— Pojedinačne taložne ploče mogu biti izložene manje od četiri sata.

<sup>(2)</sup> Granične vrijednosti za kontaktne ploče primjenjuju se na površine opreme, prostorije i zaštitne odjeće unutar prostora klase A i B. Rutinsko praćenje zaštitne odjeće u pravilu se ne zahtijeva za prostore klase C i D, ovisno o njihovoj funkciji.

<sup>(3)</sup> Za klasu A svaki rast mora potaknuti istragu.

*Napomena 1:* Vrste metoda praćenja navedene u prethodnoj tablici služe kao primjer te se mogu koristiti i druge metode pod uvjetom da mogu pružiti informacije o cjelokupnom kritičnom procesu u kojem proizvod može biti kontaminiran (npr. aseptično postavljanje linija, aseptična obrada, punjenje i punjenje liofilizatora).

*Napomena 2:* Granične vrijednosti se u cijelom dokumentu izražavaju u jedinicama CFU. Ako se koriste različite ili nove tehnologije u kojima se rezultati prikazuju na neki drugi način, a ne u jedinicama CFU, proizvođač mora znanstveno opravdati primijenjene granične vrijednosti i po mogućnosti ih dovesti u korelaciju s jedinicom CFU.

- VIII.4.8. Mikroorganizmi otkriveni u prostorima klase A i klase B moraju se identificirati na razini vrste te se mora procijeniti potencijalni učinak takvih mikroorganizama na kakvoću proizvoda (za svaku uključenu seriju) te cjelokupno stanje kontrole. U strategiji kontrole kontaminacije prema potrebi treba uzeti u obzir identifikaciju mikroorganizama otkrivenih u prostorima klase C i D (na primjer ako se prekorače granične vrijednosti za poduzimanje mjera ili razine upozorenja) ili nakon izolacije organizama koji mogu upućivati na gubitak kontrole ili pogoršanje čistoće ili izolacije organizama koje može biti teško kontrolirati, kao što su sporogeni mikroorganizmi i plijesni, i to dovoljno često da se zadrži postojeće znanje o tipičnoj flori tih prostora.

#### VIII.5. **Simulacija aseptičnog procesa („media fill”) <sup>(35)</sup>**

- VIII.5.1. Periodična provjera djelotvornosti kontrola koje se provode za aseptičnu obradu mora uključivati simulaciju aseptičnog procesa s pomoću sterilnih hranjivih podloga i/ili zamjenskog materijala umjesto proizvoda. Hranjive podloge i/ili zamjenski materijal moraju se odabrati na temelju sposobnosti podloga i/ili zamjene da oponašaju fizička svojstva proizvoda koja predstavljaju rizik za sterilnost proizvoda tijekom aseptičnog procesa. Ako faze obrade mogu neizravno utjecati na vijabilnost uvedene mikrobiološke kontaminacije (npr. aseptično proizvedene polukrute tvari, prahovi, kruti materijali, mikrokuglice, liposomi i druge formulacije u kojima se proizvod hladi, zagrijava ili liofilizira), moraju se razviti alternativni postupci koji što vjernije odgovaraju tim operacijama. Ako se u dijelovima simulacije aseptičnog procesa koriste zamjenski materijali, kao što su puferi, ti materijali ne smiju sprečavati rast potencijalnih kontaminanata.

Simulacija aseptičnog procesa nije primarno sredstvo za validaciju aseptičnog procesa ili njegovih aspekata. Djelotvornost aseptičnog procesa utvrđuje se putem dizajna procesa i kontrola procesa, izobrazbe i ocjene podataka dobivenih praćenjem.

- VIII.5.2. Simulacija aseptičnog procesa mora što vjernije oponašati rutinski aseptični proizvodni proces i obuhvaćati sve kritične faze proizvodnje, a posebno sljedeće:
- (a) simulacijom aseptičnog procesa ocjenjuju se sve aseptične operacije provedene nakon ciklusa sterilizacije i dekontaminacije materijala korištenih u procesu do trenutka zatvaranja spremnika;
  - (b) za formulacije koje se ne mogu filtrirati ocjenjuju se sve dodatne aseptične faze;
  - (c) ako se aseptična proizvodnja obavlja u inertnoj atmosferi, inertni se plin u simulaciji procesa zamjenjuje zrakom, osim ako je predviđena anaerobna simulacija;
  - (d) u procesima koji zahtijevaju dodavanje sterilnog praha koristi se prihvatljivi zamjenski materijal u istim spremnicima koji se koriste u procesu koji se ocjenjuje;
  - (e) izbjegavaju se zasebne simulacije pojedinačnih operacija (npr. procesi koji uključuju sušenje, miješanje, mljevenje i podjelu sterilnog praha). Svaka upotreba pojedinačnih simulacija mora se potkrijepiti dokumentiranim obrazloženjem i mora osigurati da zbroj pojedinačnih simulacija i dalje u potpunosti pokriva cijeli proces;
  - (f) postupak simulacije procesa za liofilizirane proizvode mora obuhvaćati cijeli lanac aseptične obrade, uključujući punjenje, prijenos, punjenje u liofilizator, reprezentativno vrijeme držanja u komori, pražnjenje i zatvaranje pod utvrđenim, dokumentiranim i opravdanim uvjetima koji predstavljaju radne parametre najgoreg mogućeg slučaja;

<sup>(35)</sup> Za potrebe ovog Priloga „simulacija aseptičnog procesa” znači simulacija cijelog aseptičnog proizvodnog procesa kako bi se provjerilo je li proces adekvatan za osiguravanje sterilnosti / sprečavanje kontaminacije tijekom proizvodnje. Obuhvaća sve operacije povezane s rutinskom proizvodnjom, kao što je sklapanje opreme, formulacija, punjenje, liofilizacija i proces zatvaranja, prema potrebi.

- (g) simulacija procesa liofilizacije mora oponašati sve aspekte procesa, osim onih koji mogu utjecati na vijabilnost ili oporavak kontaminanata. Na primjer, treba izbjegavati vrenje ili zamrzavanje otopine. Čimbenici koje treba uzeti u obzir pri osmišljavanju simulacije aseptičnog procesa obuhvaćaju, ako je primjenjivo:
- upotrebu zraka za prekidanje vakuuma umjesto dušika ili drugih procesnih plinova,
  - repliciranje maksimalnog intervala između sterilizacije liofilizatora i njegove upotrebe,
  - repliciranje maksimalnog vremena između filtracije i liofilizacije,
  - kvantitativne aspekte situacija najgoreg mogućeg slučaja, npr. punjenje najvećeg broja pladnjeva, repliciranje najduljeg trajanja punjenja kad je komora otvorena prema okolini.
- VIII.5.3. Pri simulaciji aseptičnog procesa u obzir se uzimaju aseptične manipulacije i intervencije za koje je poznato da se događaju tijekom uobičajene proizvodnje i situacije najgoreg mogućeg slučaja te se uzima u obzir sljedeće:
- (a) inherentne i korektivne intervencije reprezentativne za rutinski proces provode se tako da način i učestalost budu slični onima tijekom rutinskog aseptičnog procesa;
  - (b) uključivanje i učestalost intervencija u simulaciji aseptičnog procesa temelji se na procijenjenim rizicima za sterilnost proizvoda.
- VIII.5.4. Simulacija aseptičnog procesa ne smije se koristiti za opravdanje praksi koje predstavljaju nepotreban rizik od kontaminacije.
- VIII.5.5. Za izradu plana simulacije aseptičnog procesa relevantni su sljedeći elementi:
- (a) utvrđivanje uvjeta najgoreg mogućeg slučaja, koji obuhvaćaju relevantne varijable kao što su veličina spremnika i brzina linije, te njihova utjecaja na proces. Ishod procjene mora opravdati odabrane varijable;
  - (b) identifikacija reprezentativnih veličina kombinacija spremnika/zatvarača koje će se koristiti za validaciju. Za validaciju iste konfiguracije spremnika/zatvarača za različite proizvode može se uzeti u obzir *bracketing* i *matrixing* dizajn ispitivanja ako je jednakovrijednost procesa znanstveno opravdana;
  - (c) utvrđivanje najduljih dopuštenih vremena čekanja za proizvod i opremu izložene tijekom aseptičnog procesa;
  - (d) utvrđivanje volumena punjenja po spremniku, koji mora biti dovoljan da se osigura kontakt hranjive podloge sa svim površinama opreme i komponenata koje mogu izravno kontaminirati proizvod. Osim toga, korišteni volumen mora biti takav da se osigura dovoljan slobodni prostor za potencijalni rast mikroba i za otkrivanje mutnoće tijekom pregleda;
  - (e) zamjena zrakom inertnog plina korištenog u rutinskom procesu aseptične proizvodnje, osim ako je predviđena anaerobna simulacija. U tom se slučaju smatra primjerenim uključivanje povremenih anaerobnih simulacija kao dijela sveobuhvatne strategije validacije;
  - (f) odabrane hranjive podloge moraju biti pogodne za rast utvrđene skupine referentnih mikroorganizama kako je opisano u relevantnoj farmakopeji i odgovarajuće reprezentativnih lokalnih izolata <sup>(36)</sup>;
  - (g) metoda otkrivanja mikrobiološke kontaminacije mora biti znanstveno opravdana kako bi se zajamčilo pouzdano otkrivanje kontaminacije;

<sup>(36)</sup> Za potrebe ovog Priloga „lokalni izolati” znači mikroorganizmi odgovarajuće reprezentativni za mjesto proizvodnje koji se često izoliraju pri praćenju okoline unutar klasificiranih zona/prostora, posebno prostora klase A i B, pri praćenju osoblja ili kod pozitivnih rezultata ispitivanja sterilnosti.

- (h) simulacija procesa mora trajati dovoljno dugo da se mogu ispitati proces, operateri koji provode intervencije, promjene smjene i prikladnost okoline u kojoj se provodi obrada;
  - (i) ako se proizvodnja odvija u različitim ili produljenim smjenama, simulacija aseptičnog procesa mora biti osmišljena tako da obuhvaća čimbenike specifične za smjene koje mogu predstavljati rizik za sterilnost proizvoda, na primjer najdulje vrijeme tijekom kojeg operater može biti prisutan u čistoj prostoriji;
  - (j) simulacija uobičajenih prekida aseptične proizvodnje dok je proces u mirovanju (npr. promjena smjene, punjenja posuda za doziranje, uvođenje dodatne opreme);
  - (k) osiguravanje da se praćenje okoline provodi u skladu sa zahtjevima za rutinsku proizvodnju i tijekom cijelog trajanja simulacije procesa;
  - (l) u slučaju kampanjske proizvodnje, na primjer pri primjeni tehnologija barijera ili pri proizvodnji sterilnih djelatnih tvari, mora se razmotriti dizajn i izvođenje simulacije procesa na način da se simuliraju rizici povezani s početkom i krajem kampanje te se mora dokazati da trajanje kampanje ne predstavlja nikakav rizik;
  - (m) izvođenje „simulacije kraja proizvodnje ili kampanjskog aseptičnog procesa” može se koristiti kao dodatno jamstvo; međutim, takav pristup ne može zamijeniti simulaciju rutinskog aseptičnog procesa.
- VIII.5.6. Za sterilne djelatne tvari serija mora biti dovoljno velika da predstavlja rutinsku operaciju, simulira operaciju u najgorem mogućem slučaju i obuhvaća sve površine koje mogu doći u kontakt sa sterilnim proizvodom. Osim toga, svi materijali za simulaciju (zamjenski materijali ili hranjiva podloga) moraju se mikrobiološki evaluirati. Materijali za simulaciju moraju biti dostatni za pouzdanost evaluacije procesa koji se simulira i ne smiju ugroziti izoliranje mikroorganizama.
- VIII.5.7. Simulacija aseptičnog procesa mora se provesti kao dio početne validacije, s najmanje tri uzastopna zadovoljavajuća simulacijska ispitivanja koja obuhvaćaju sve radne smjene u kojima se može odvijati aseptični proces. Osim toga, simulacija aseptičnog procesa obvezna je i nakon svake bitne izmjene operativnih praksi, objekata, usluga ili opreme koja može utjecati na osiguravanje sterilnosti proizvoda (npr. izmjene na sustavu grijanja, ventilacije i klimatizacije ili na opremi, promjene u procesu, broju smjena ili broju osoblja ili nakon zatvaranja važnog objekta). Osim toga, simulaciju aseptičnog procesa (periodična ponovna validacija) obično je potrebno ponoviti dvaput godišnje (otprilike svakih šest mjeseci) za svaki aseptični proces, svaku liniju za punjenje i svaku smjenu. Svaki operater svake godine mora sudjelovati u najmanje jednoj uspješnoj simulaciji aseptičnog procesa. Mora se razmotriti provođenje simulacije aseptičnog procesa nakon posljednje serije prije zatvaranja, prije dugih razdoblja neaktivnosti ili prije stavljanja linije izvan pogona (tj. konačnog uklanjanja iz proizvodnog procesa) ili njezina premještanja.
- VIII.5.8. U slučaju ručnih operacija (npr. aseptično miješanje ili punjenje), svaka vrsta spremnika, zatvarača spremnika i sklop opreme moraju se početno validirati, pri čemu svaki operater mora sudjelovati u najmanje tri uzastopne uspješne simulacije aseptičnog procesa, te revalidirati jednom simulacijom aseptičnog procesa otprilike svakih šest mjeseci za svakog operatera. Veličina serije u simulaciji aseptičnog procesa mora oponašati onu koja se koristi u rutinskom procesu aseptične proizvodnje.
- VIII.5.9. Broj obrađenih (napunjenih) jedinica za simulaciju aseptičnog procesa mora biti dovoljan za djelotvornu simulaciju svih aktivnosti koje su reprezentativne za proces aseptične proizvodnje. Obrazloženje broja jedinica koje treba napuniti mora biti navedeno u okviru strategije kontrole kontaminacije. Obično se mora napuniti najmanje 5000 do 10 000 jedinica. Za male serije (npr. one manje od 5000 jedinica) broj spremnika za simulaciju aseptičnog procesa mora biti barem jednak veličini proizvodne serije.

- VIII.5.10. Napunjene jedinice za simulaciju aseptičnog procesa moraju se prije inkubacije protresti, promućkati ili preokrenuti kako bi se osiguralo da podloge dođu u kontakt sa svim unutarnjim površinama u spremniku. Sve integralne jedinice iz simulacije aseptičnog procesa moraju se inkubirati i evaluirati, uključujući jedinice s nedostacima bez kritičnog utjecaja na cjelovitost spremnika (npr. one s kozmetičkim nedostacima) ili one koje su prošle nedestruktivne procesne kontrole.

Ako se jedinice odbacuju tijekom simulacije procesa i ne inkubiraju se, moraju biti usporedive s jedinicama odbačenima tijekom rutinskog punjenja i samo ako je u standardnim operativnim postupcima koji se primjenjuju na proizvodnju navedeno da se jedinice moraju ukloniti u istim okolnostima (tj. vrsta intervencije, lokacija linije, utvrđeni broj uklonjenih jedinica). Tijekom intervencije pri simulaciji ni u kojem se slučaju ne smije ukloniti više jedinica nego tijekom proizvodnje. Primjeri mogu uključivati one koji se moraju odbaciti tijekom rutinske proizvodnje nakon procesa postavljanja ili nakon određene vrste intervencije.

- VIII.5.11. Ako proizvodni proces uključuje materijale koji su u kontaktu s površinom proizvoda, ali se zatim odbacuju (npr. ispiranje proizvoda), odbačeni materijal mora se simulirati s hranjivim podlogama i inkubirati kao dio simulacije aseptičnog procesa, osim ako se može jasno dokazati da to odbacivanje ne utječe na sterilnost proizvoda.

- VIII.5.12. Napunjene jedinice iz simulacije aseptičnog procesa moraju se inkubirati u prozirnem spremniku kako bi se osiguralo vizualno otkrivanje rasta mikroorganizama. Ako spremnik proizvoda nije proziran (npr. smeđe staklo, neprozirna plastika), može se zamijeniti prozirnim spremnicima jednake konfiguracije kako bi se olakšalo otkrivanje kontaminacije. Ako ga nije moguće zamijeniti prozirnim spremnikom jednake konfiguracije, mora se razviti i validirati odgovarajuća metoda za otkrivanje rasta mikroorganizama. Mikroorganizmi izolirani iz kontaminiranih jedinica moraju se identificirati na razini vrste, ako je to moguće, kako bi se lakše utvrdio vjerojatni izvor kontaminanata.

- VIII.5.13. Napunjene jedinice za simulaciju aseptičnog procesa moraju se inkubirati bez nepotrebne odgode kako bi se postigao najveći mogući oporavak potencijalne kontaminacije. Odabir uvjeta i trajanja inkubacije mora biti znanstveno opravdan i validiran kako bi se osigurala odgovarajuća razina osjetljivosti za otkrivanje mikrobiološke kontaminacije.

- VIII.5.14. Nakon završetka inkubacije, napunjene jedinice za simulaciju aseptičnog procesa mora pregledati osoblje koje je primjereno osposobljeno i kvalificirano za otkrivanje mikrobiološke kontaminacije. Taj se pregled mora provesti u uvjetima koji olakšavaju identifikaciju mikrobiološke kontaminacije. Osim toga, uzorci napunjenih jedinica podvrgavaju se pozitivnoj kontroli inokulacijom prikladnim rasponom referentnih organizama i odgovarajuće reprezentativnih lokalnih izolata.

- VIII.5.15. Cilj je nulti rast. Svaka kontaminirana jedinica smatra se neuspješnom simulacijom aseptičnog procesa i provode se sljedeće mjere:

- (a) istraga kako bi se utvrdili najvjerojatniji temeljni uzroci;
- (b) određivanje i provedba odgovarajućih korektivnih mjera;
- (c) dovoljan broj uspješnih uzastopnih simulacija aseptičnog procesa (obično najmanje tri) kako bi se dokazalo da je proces ponovno pod kontrolom;
- (d) promptna revizija svih odgovarajućih evidencija koje se odnose na aseptičnu proizvodnju od posljednje uspješne simulacije aseptičnog procesa. Ishod revizije mora obuhvaćati procjenu rizika potencijalnog narušavanja sterilnosti u serijama proizvedenima od posljednje uspješne simulacije aseptičnog procesa. Osim toga, opsegom istrage moraju biti obuhvaćene sve ostale serije koje nisu puštene u promet. Prilikom odlučivanja o njihovu puštanju u promet mora se uzeti u obzir ishod istrage;
- (e) svi proizvodi proizvedeni na liniji nakon neuspješne simulacije procesa moraju se staviti u karantenu do uspješnog rješavanja neuspješne simulacije procesa;

- (f) ako istraga temeljnih uzroka pokaže da je neuspjeh povezan s aktivnostima operatera, moraju se poduzeti mjere za ograničavanje aktivnosti uključenog operatera dok ponovno ne prođe izobrazbu i rekvalifikaciju;
  - (g) proizvodnja se smije nastaviti tek nakon dovršetka uspješne ponovne validacije.
- VIII.5.16. Sve simulacije aseptičnog procesa moraju se u potpunosti dokumentirati i moraju uključivati usklađenje obrađenih jedinica (npr. napunjene jedinice, inkubirane i neinkubirane). U dokumentaciju se mora uključiti i obrazloženje za napunjene i neinkubirane jedinice. Moraju se evidentirati sve intervencije provedene tijekom simulacije aseptičnog procesa, uključujući vrijeme početka i završetka svake intervencije i uključene osobe. Svi podaci iz mikrobiološkog praćenja i drugi podaci dobiveni ispitivanjem moraju se zabilježiti u evidenciji serije iz simulacije aseptičnog procesa.
- VIII.5.17. Simulacija aseptičnog procesa smije se prekinuti samo u okolnostima u kojima pisani postupci zahtijevaju jednako postupanje s komercijalnim serijama. U takvim je slučajevima potrebno provesti i dokumentirati istragu.
- VIII.5.18. Validacija aseptičnog procesa mora se ponoviti ako se određeni aseptični proces nije primjenjivao tijekom duljeg razdoblja ili u slučaju promjene u procesu, opremi, postupcima ili okolini koja može utjecati na aseptični proces ili kad se dodaju novi spremnici za proizvod ili nove kombinacije spremnika i zatvarača.

#### ODJELJAK IX.

#### KONTROLA KAKVOĆE

- IX.1. Na raspolaganju mora biti odgovarajuće osposobljeno osoblje koje posjeduje iskustvo u području mikrobiologije i osiguravanja sterilnosti i upoznato je s procesom kako bi pomoglo pri osmišljavanju proizvodnih aktivnosti i režima praćenja okoline te pri istragama kojima se ocjenjuje utjecaj mikrobiološki povezanih događaja na sigurnost sterilnog proizvoda.
- IX.2. Specifikacije za sirovine, komponente i proizvode moraju uključivati zahtjeve za granične vrijednosti za mikrobe, čestice i endotoksine/pirogene ako se smatraju potrebnima uzimajući u obzir podatke iz praćenja i opću strategiju kontrole kontaminacije.
- IX.3. Određivanje biološkog opterećenja provodi se za svaku seriju za proizvode napunjene na aseptičan način i završno sterilizirane proizvode, a rezultati se uzimaju u obzir u okviru završnog pregleda serije. Granične vrijednosti za biološko opterećenje neposredno prije završnog sterilizacijskog filtra ili procesa završne sterilizacije moraju se odrediti uzimajući u obzir djelotvornost metode koja se primjenjuje. Uzorci se uzimaju tako da budu reprezentativni za scenarij najgoreg mogućeg slučaja (npr. na kraju vremena čuvanja). Ako su za proizvode koji se završno steriliziraju utvrđeni parametri prekomjerne sterilizacije (*overkill*)<sup>(37)</sup>, prati se biološko opterećenje u odgovarajućim planiranim vremenskim razmacima.
- IX.4. Za proizvode za koje je odobreno parametarsko puštanje u promet izrađuje se potporni program praćenja biološkog opterećenja prije sterilizacije za napunjeni proizvod prije početka ciklusa sterilizacije, a za svaku se seriju provodi određivanje biološkog opterećenja. Mjesta uzorkovanja napunjenih jedinica prije sterilizacije moraju se temeljiti na scenariju najgoreg mogućeg slučaja i moraju biti reprezentativna za seriju. Moraju se identificirati svi organizmi pronađeni tijekom ispitivanja biološkog opterećenja i utvrditi njihov utjecaj na djelotvornost procesa sterilizacije. Prema potrebi treba pratiti i razinu endotoksina/pirogena.
- IX.5. Ispitivanje sterilnosti koje se provodi na gotovom proizvodu mora se validirati za predmetni proizvod. To je ispitivanje samo posljednja u nizu kritičnih kontrolnih mjera kojima se osigurava sterilnost i ne smije se koristiti za osiguravanje sterilnosti proizvoda koji ne ispunjava relevantne parametre dizajna, postupka ili validacije.

<sup>(37)</sup> Za potrebe ovog Priloga „prekomjerna sterilizacija” znači proces koji je dovoljan za smanjenje mikroorganizama za najmanje 12 log<sub>10</sub> pri minimalnoj vrijednosti D od 1 minute.

- IX.6. Ispitivanje sterilnosti mora se provoditi u aseptičnim uvjetima. Osim toga, uzorci uzeti za ispitivanje sterilnosti moraju biti reprezentativni za cijelu seriju, ali posebno moraju uključivati uzorke uzete iz dijelova serije za koje se smatra da su najviše izloženi riziku od kontaminacije, na primjer:
- za proizvode koji su aseptično napunjeni uzorci moraju uključivati spremnike napunjene na početku i na kraju serije. Uzimanje dodatnih uzoraka razmatra se ovisno o riziku (npr. nakon kritičnih intervencija),
  - za proizvode koji su toplinski sterilizirani u konačnim spremnicima uzeti uzorci moraju biti reprezentativni za mjesta najgoreg mogućeg slučaja (npr. potencijalno najhladniji dio svakog punjenja ili dio koji se najsporije zagrijava),
  - za liofilizirane proizvode uzorci se uzimaju iz različitih punjenja liofilizatora.
- Napomena: ako u proizvodnom procesu nastaju podserije (npr. za završno sterilizirane proizvode), moraju se uzeti uzorci iz svake podserije te se mora provesti ispitivanje sterilnosti za svaku podseriju. Prema potrebi treba razmotriti provođenje zasebnog ispitivanja za druge testove gotovih proizvoda.
- IX.7. Ako rezultat ispitivanja sterilnosti nije moguće dobiti prije puštanja u promet jer je rok valjanosti proizvoda prekratak, dodatne kontrole i praćenje procesa i/ili alternativne metode ispitivanja koji se provode za ublažavanje utvrđenih rizika moraju se znanstveno opravdati i dokumentirati.
- IX.8. Procesi (npr. pare vodikova peroksida, ultraljubičasto zračenje) koji se provode za dekontaminaciju vanjskih površina uzoraka za ispitivanje sterilnosti prije provođenja ispitivanja ne smiju negativno utjecati na osjetljivost metode ispitivanja ili pouzdanost uzorka.
- IX.9. Kakvoća hranjivih podloga koje se koriste za ispitivanje proizvoda mora se prije upotrebe ispitati u skladu s farmakopejom. Hranjive podloge koje se koriste za praćenje okoline i simulaciju aseptičnog procesa moraju se prije upotrebe testirati na poticanje rasta s pomoću znanstveno opravdane i utvrđene skupine referentnih mikroorganizama uz uključivanje odgovarajuće reprezentativnih lokalnih izolata. Ispitivanje hranjivih podloga za kontrolu kakvoće obično provodi krajnji korisnik. Oslanjanje na ispitivanje hranjivih podloga koje je povjereno vanjskim izvršiteljima ili ga je proveo dobavljač mora se obrazložiti te se moraju uzeti u obzir uvjeti prijevoza i isporuke.
- IX.10. Podaci iz praćenja okoline i podaci o trendovima dobiveni za klasificirane prostore moraju se preispitati u okviru potvrđivanja / puštanja serije proizvoda u promet. Mora biti dostupan pisani postupak u kojem se opisuju mjere koje treba poduzeti ako se utvrdi da podaci iz praćenja okoline nisu u skladu s trendom ili da prekoračuju utvrđene granične vrijednosti. Za proizvode s kratkim rokom valjanosti, za koje nisu dostupni podaci o okolini u trenutku proizvodnje, potreban je pregled najnovijih dostupnih podataka. Osim toga, može se razmotriti primjena brzih/alternativnih metoda.
- IX.11. Ako se u proizvodnji primjenjuju brze i automatizirane mikrobiološke metode, moraju se validirati za predmetne proizvode ili procese.

## PRILOG II.

## BIOLOŠKI I IMUNOLOŠKI PROIZVODI

## I. PODRUČJE PRIMJENE

- I.1. Dodatni zahtjevi utvrđeni u ovom Prilogu primjenjuju se na proizvodnju, kontrolu i ispitivanje bioloških i imunoloških veterinarskih lijekova, uz iznimku inaktiviranih imunoloških veterinarskih lijekova koji se proizvode od patogena i antigena dobivenih od životinje ili životinja u epidemiološkoj jedinici i koji se koriste za liječenje te životinje ili tih životinja u istoj epidemiološkoj jedinici ili za liječenje životinje ili životinja u jedinici koja ima potvrđenu epidemiološku vezu.

U cijelom Prilogu upućivanje na „biološke veterinarske lijekove” ili „biološke lijekove” treba tumačiti tako da obuhvaćaju i imunološke lijekove.

- I.2. Antibiotici se općenito ne smatraju biološkim lijekovima. Međutim, proizvođačima se savjetuje da poštuju zahtjeve utvrđene u ovom Prilogu u pogledu proizvodnih postupaka opisanih u ovom dokumentu koji se primjenjuju u proizvodnji takvih veterinarskih lijekova.
- I.3. U tablici 1. navedene su proizvodne aktivnosti koje su općenito obuhvaćene područjem primjene ovog Priloga.

Tablica 1.

| Vrsta i izvor materijala                                               | Primjer proizvoda                                                   | Faze proizvodnje obuhvaćene ovim Prilogom označene su sivom bojom<br>Zahtjevi dobre proizvođačke prakse povećavaju se od početnih faza (npr. prikupljanje) do završnih faza proizvodnje (formulacija, punjenje). U početnim fazama proizvodnje poštuju se barem načela dobre proizvođačke prakse. |                                                       |                                                              |                       |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Ljudski izvor                                                          | Enzimi dobiveni iz urina, hormoni                                   | Prikupljanje materijala <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                            | Miješanje i/ili početna obrada                        | Izoliranje i pročišćavanje                                   | Formulacija, punjenje |
| Životinjski ili biljni izvori (ne genetski modificirani/uređeni)       | Heparini, inzulin, enzimi, proteini, ekstrakt alergena, imunoserumi | Prikupljanje materijala biljnog ili životinjskog podrijetla <sup>(2)</sup>                                                                                                                                                                                                                        | Rezanje, miješanje i/ili početna obrada               | Izoliranje i pročišćavanje                                   | Formulacija, punjenje |
| Virusna ili bakterijska kultura / fermentacija / stanična kultura itd. | Virusna ili bakterijska cjepiva; enzimi, proteini                   | Uspostava i održavanje matične banke stanica, radne banke stanica, matične sjemenske serije, radne sjemenske serije <sup>(3)</sup>                                                                                                                                                                | Stanična kultura i/ili fermentacija                   | Inaktivacija, ako je primjenjivo, izoliranje i pročišćavanje | Formulacija, punjenje |
| Biotehnologija – fermentacija / stanična kultura                       | Rekombinantni proizvodi, monoklonska protutijela, alergeni, cjepiva | Uspostava i održavanje matične banke stanica, radne banke stanica, matične sjemenske serije, radne sjemenske serije <sup>(4)</sup>                                                                                                                                                                | Stanična kultura i/ili fermentacija                   | Izoliranje, pročišćavanje, modificiranje                     | Formulacija, punjenje |
| Životinjski izvori (genetski modificirani/uređeni)                     | Rekombinantni proteini                                              | Matična i radna banka (genetski modificirana/uređena)                                                                                                                                                                                                                                             | Prikupljanje, rezanje, miješanje i/ili početna obrada | Izoliranje, pročišćavanje, modificiranje                     | Formulacija, punjenje |

| Vrsta i izvor materijala                              | Primjer proizvoda                         | Faze proizvodnje obuhvaćene ovim Prilogom označene su sivom bojom<br>Zahtjevi dobre proizvođačke prakse povećavaju se od početnih faza (npr. prikupljanje) do završnih faza proizvodnje (formulacija, punjenje). U početnim fazama proizvodnje poštuju se barem načela dobre proizvođačke prakse. |                             |                                                               |                       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Biljni izvori:<br>(genetski modificirani/<br>uređeni) | Rekombinantni proteini, cjepiva, alergeni | Matična i radna banka (genetski modificirana/<br>uređena)                                                                                                                                                                                                                                         | Uzgoj, berba <sup>(2)</sup> | Početna ekstrakcija, izoliranje, pročišćavanje, modificiranje | Formulacija, punjenje |

<sup>(1)</sup> Moraju se poštovati načela dobre proizvođačke prakse.

<sup>(2)</sup> Vidjeti odjeljak IV. za mjeru u kojoj se primjenjuju načela dobre proizvođačke prakse.

<sup>(3)</sup> Vidjeti odjeljak VI. za mjeru u kojoj se primjenjuju načela dobre proizvođačke prakse.

<sup>(4)</sup> Vidjeti odjeljak VI. za mjeru u kojoj se primjenjuju načela dobre proizvođačke prakse. Očekuje se da će se održavanje radne banke stanica provoditi u okruženju dobre proizvođačke prakse.

<sup>(5)</sup> Primjenjuju se standardi dobre poljoprivredne prakse i prakse sakupljanja za ishodišne materijale biljnog podrijetla.

- I.4. U slučajevima kad postoji kontinuirani postupak od dobivanja/izoliranja djelatne tvari iz biološkog izvora do proizvodnje gotovog proizvoda (npr. veterinarski lijekovi koji se sastoje od stanica, cjepiva na bazi virusa, fagi), zahtjevi iz ove Uredbe primjenjuju se na cijeli proizvodni proces.

## II. OSOBLJE

- II.1. Osoblje (uključujući ono koje radi na čišćenju i održavanju) koje radi u prostoru u kojem se proizvode i ispituju biološki proizvodi mora proći početnu izobrazbu i periodičnu dodatnu izobrazbu relevantnu za proizvode koji se proizvode i njihove radne zadatke, uključujući mjere za zaštitu proizvoda, osoblja i okoliša te, prema potrebi, izobrazbu iz mikrobiologije.
- II.2. Osoblje mora biti zaštićeno od moguće infekcije biološkim agensima koji se upotrebljavaju u proizvodnji. U slučaju bioloških agensa za koje je poznato da uzrokuju bolest kod ljudi, poduzimaju se odgovarajuće mjere za sprečavanje infekcije osoblja koje radi s agensom ili pokusnim životinjama. Osoblju se prema potrebi nudi odgovarajuće cijepljenje i praćenje zdravstvenog stanja, uzimajući u obzir posebne značajke proizvoda koji se proizvodi (npr. BCG cjepivo <sup>(1)</sup>), proizvodi protiv bjesnoće, bakterija iz roda *Brucella* i *Leptospira* i tuberkulinski proizvodi) i radne zadatke osoblja.
- II.3. Ako relevantno osoblje to prijavi ili se na drugi način otkrije zdravstveno stanje koje može nepovoljno utjecati na kakvoću proizvoda, zabranjuje se pristup proizvodnom ili kontrolnom prostoru.
- II.4. Ako je to potrebno kako bi se mogućnost unakrsne kontaminacije svela na najmanju moguću mjeru, primjenjuju se ograničenja kretanja sveg osoblja (uključujući osoblje koje radi na kontroli kakvoće, održavanju i čišćenju) na temelju načela upravljanja rizikom u kakvoći <sup>(2)</sup>. Općenito, osoblje ne smije prelaziti iz prostora u kojima je izloženo živim mikroorganizmima, genetski modificiranim organizmima / organizmima uređenog genoma, toksinima ili životinjama u prostore u kojima se rukuje drugim proizvodima ili organizmima. Ako je takav prelazak nužan, provode se odgovarajuće mjere za kontrolu kontaminacije razmjernje rizicima.

<sup>(1)</sup> Cjepivo *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG).

<sup>(2)</sup> Osoblje koje ulazi u izolirani prostor u kojem se u prethodnih dvanaest sati nije rukovalo organizmima u operacijama otvorenog sustava ne smatra se izloženim riziku od kontaminacije, osim ako je riječ o organizmu koji je biološki agens za koji u relevantnoj zemlji ili zemljopisnom području ne postoji bolest koju taj agens uzrokuje ili ta bolest podliježe profilaktičkim mjerama ili programu iskorjenjivanja koji se provodi u relevantnoj zemlji ili zemljopisnom području.

- II.5. Provođe se odgovarajuće mjere kako bi se spriječilo iznošenje bioloških agensa izvan proizvodnog pogona preko osoblja kao prijenosnika. Ovisno o vrsti biološkog agensa, takve mjere mogu uključivati presvlačenje odjeće i obvezno tuširanje prije napuštanja proizvodnog prostora.

### III. PROSTORI I OPREMA

#### III.1. **Prostori**

- III.1.1. Prostori moraju biti projektirani tako da se omogućava kontrola rizika za proizvod i okoliš. To se može postići korištenjem izoliranih, čistih ili kontroliranih prostora. Posebno:

- (a) visokopatogenim živim biološkim agensima rukuje se u izoliranim prostorima (uključujući operacije kontrole kakvoće, istraživačke i dijagnostičke usluge itd.). Razina izolacije prilagođava se prema patogenosti agensa;
- (b) ne dovodeći u pitanje mjere izolacije koje se mogu zahtijevati za određene biološke organizme kako je predviđeno točkom (a), proizvodnja bioloških agensa općenito se može odvijati u kontroliranim prostorima pod uvjetom da se provodi u potpuno zatvorenoj i steriliziranoj opremi te da su svi odgovarajući priključci izvedeni u skladu sa zahtjevima utvrđenima u Prilogu I.;
- (c) inaktiviranim biološkim agensima rukuje se u čistim prostorima. Čisti prostori također se upotrebljavaju pri rukovanju nezaraženim stanicama izoliranim iz višestaničnih organizama i, prema potrebi, hranjivim podlogama steriliziranim filtracijom;
- (d) operacije otvorenog sustava koje uključuju proizvode ili komponente koji se naknadno ne steriliziraju obavljaju se u skladu sa zahtjevima utvrđenima u Prilogu I., ako je relevantno;
- (e) uz iznimku operacija miješanja i naknadnog punjenja (ili ako se upotrebljavaju zatvoreni sustavi), u određenom prostoru se u isto vrijeme rukuje samo jednim biološkim agensom;
- (f) proizvodne operacije kao što su održavanje stanica, priprema hranjivih podloga, virusna kultura itd., koji bi mogli uzrokovati kontaminaciju, provode se u odvojenim prostorima, osim ako se mogu uvesti odgovarajuće organizacijske i tehničke mjere za sprečavanje kontaminacije.
- (g) proizvodni prostori u kojima se rukuje biološkim agensima posebno otpornima na dezinfekciju (npr. sporogene bakterije) moraju biti odvojeni i namijenjeni samo toj posebnoj namjeni sve dok se biološki agensi ne inaktiviraju, osim ako se mogu uvesti odgovarajuće organizacijske i tehničke mjere za sprečavanje kontaminacije.

- III.1.2. Kao dio strategije kontrole kontaminacije, stupanj kontrole okoline u pogledu kontaminacije česticama i mikrobiološke kontaminacije u proizvodnim prostorima prilagođava se prema djelatnoj tvari, međuproizvodu ili gotovom proizvodu te fazi proizvodnje, imajući na umu moguću razinu kontaminacije ishodišnih materijala i rizike za proizvod. Ako je relevantno u skladu s načelima upravljanja rizikom u kakvoći, program za praćenje okoline dopunjuje se uključivanjem metoda za otkrivanje prisutnosti određenih mikroorganizama (tj. organizma domaćina, gljivica, plijesni, anaerobnih organizama itd.).

- III.1.3. Proizvodni i skladišni objekti, procesi i klasifikacija okoline moraju biti osmišljeni tako da se spriječi vanjska kontaminacija proizvoda. Ako procesi nisu zatvoreni i stoga je proizvod izložen neposrednom okruženju prostorije (npr. pri dodavanju dodataka, hranjivih podloga, pufera, plinova), primjenjuju se odgovarajuće mjere kontrole, uključujući tehničke kontrole i kontrole okoline. Primjenjuju se relevantni aspekti navedeni u Prilogu I., uključujući aspekte povezane s potrebnim klasama čistoće okoline i povezanim kontrolama.

- III.1.4. Centralne jedinice za pripremu zraka projektiraju se, izvode i održavaju tako da se rizik od unakrsne kontaminacije između različitih proizvodnih prostora svede na najmanju moguću mjeru i osigura odgovarajuću izolaciju, ako je primjenjivo, te se prema potrebi za pojedini prostor koriste zasebne jedinice. Na temelju načela upravljanja rizikom u kakvoći mora se razmotriti upotreba sustava za filtriranje zraka bez recirkulacije.

- III.1.5. Za obradu sterilnih proizvoda upotrebljavaju se prostori s pozitivnim tlakom zraka (nadlatak), ali je u određenim prostorima na mjestu izlaganja patogenima prihvatljiv negativan tlak zraka (podtlak) radi izolacije. Ako se za aseptičnu obradu materijala s posebnim rizicima (npr. patogeni) upotrebljavaju prostori s negativnim tlakom zraka ili zaštitni kabineti, okruženje mora biti čista zona odgovarajuće klase čistoće s pozitivnim tlakom zraka. Te tlačne kaskade moraju biti jasno definirane i moraju se kontinuirano nadzirati podešavanjem odgovarajućih alarma.
- III.1.6. Odzračni filtri moraju biti hidrofobni i validirani za predviđeni vijek trajanja, uz ispitivanje cjelovitosti u odgovarajućim vremenskim razmacima na temelju odgovarajućih načela upravljanja rizikom u kakvoći.
- III.1.7. Ako je to potrebno za uklanjanje rizika od kontaminacije, prolazi za opremu i garderobne prostorije moraju imati sustav sigurnosnog zatvaranja ili drugi odgovarajući sustav kako bi se spriječilo istovremeno otvaranje više vrata. Garderobne prostorije moraju se opskrbljivati zrakom filtriranim prema istom standardu koji vrijedi za radni prostor i moraju biti opremljene uređajima za odvod zraka kako bi se postigla odgovarajuća cirkulacija zraka neovisna o radnom prostoru. Prolazi za opremu u pravilu se moraju prozračivati na isti način, ali prihvatljivi su i prolazi bez ventilacije ili oni koji imaju samo dovod zraka.
- III.1.8. Odvodni sustavi moraju biti projektirani tako da se otpadni materijali mogu djelotvorno neutralizirati ili dekontaminirati kako bi se rizik od unakrsne kontaminacije sveo na najmanju moguću mjeru. Moraju se poštovati nacionalni propisi kako bi se rizik od kontaminacije vanjske okoline sveo na najmanju moguću mjeru u skladu s rizikom povezanim s biološki opasnom prirodom otpadnih materijala.

#### *Izolacija*

- III.1.9. Prostori za izolaciju moraju biti projektirani tako da se mogu jednostavno dezinficirati i moraju imati sljedeće značajke:
- (a) nemaju izravno odzračivanje prema vanjskom prostoru;
  - (b) ventilacija je izvedena s negativnim tlakom zraka: zrak se odvodi kroz HEPA filtre i smije se recirkulirati samo u istom prostoru i pod uvjetom da se provodi daljnje HEPA filtriranje (obično se taj uvjet ispunjava usmjeravanjem recirkuliranog zraka kroz uobičajene HEPA filtre za dovod zraka u taj prostor). Recikliranje zraka između prostora prihvatljivo je samo ako zrak prolazi kroz dva izlazna HEPA filtra, uz stalno praćenje cjelovitosti prvog filtra, te postoje odgovarajuće mjere za sigurno odvođenje izlaznog zraka u slučaju kvara tog filtra.

Ako se prostori s negativnim tlakom koriste za izolaciju radi aseptične obrade materijala s posebnim rizicima, kombiniraju se s čistom zonom s pozitivnim tlakom odgovarajuće klase čistoće (zračna komora s pozitivnim ili negativnim tlakom). Te tlačne kaskade moraju biti jasno definirane i moraju se kontinuirano nadzirati podešavanjem odgovarajućih alarma.
  - (c) odstupajući od točke (b), zrak iz proizvodnih prostora koji se koriste za rukovanje egzotičnim organizmima <sup>(3)</sup> odsisava se kroz dva kompleta HEPA filtara postavljenih u nizu, a zrak iz proizvodnih prostora ne smije se recirkulirati.
  - (d) uspostavljen je sustav za prikupljanje i dezinfekciju tekućih otpadnih materijala, uključujući kontaminirani kondenzat iz sterilizatora, biogeneratora itd. Osim toga, kruti otpad, uključujući životinjska trupla, prema potrebi se dezinficira, sterilizira ili spaljuje. Kontaminirani filtri uklanjaju se na siguran način;
  - (e) garderobne prostorije projektirane su i služe kao zračne komore te su, prema potrebi, opremljene umivaonicima i tuševima. Razlike tlaka zraka moraju biti takve da ne postoji mogućnost protoka zraka između radnog prostora i vanjske okoline ili rizik od kontaminacije vanjske odjeće koja se nosi izvan tog prostora;

<sup>(3)</sup> Za potrebe ovog Priloga „egzotični organizam” znači biološki agens za koji u relevantnoj zemlji ili zemljopisnom području ne postoji bolest koju taj agens uzrokuje ili ta bolest podliježe profilaktičkim mjerama ili programu iskorjenjivanja koji se provodi u relevantnoj zemlji ili zemljopisnom području.

- (f) postoji sustav zračne komore za opremu koji je osmišljen tako da ne postoji mogućnost protoka kontaminiranog zraka između radnog prostora i vanjske okoline ili opasnost od kontaminacije opreme unutar komore. Zračna komora je odgovarajućih dimenzija koje omogućuju djelotvornu površinsku dekontaminaciju materijala koji kroz nju prolaze. Razmatra se ugradnja uređaja za mjerenje vremena na sigurnosnim vratima kako bi se osiguralo dovoljno vremena za djelotvornu dekontaminaciju;
- (g) prema potrebi, za sigurno uklanjanje otpadnih materijala i unošenje sterilnih predmeta upotrebljava se autoklav s dvostrukim vratima smješten na barijeri.

III.1.10. Mjere i postupci koji se provode za izolaciju radi postizanja sigurnosti operatera i okoliša ne smiju biti u suprotnosti s mjerama i postupcima potrebnima za osiguravanje kakvoće proizvoda.

*Objekt za proizvodnju više proizvoda*

III.1.11. Proizvodnja bioloških lijekova u objektu za proizvodnju više proizvoda prihvatljiva je ako se provode odgovarajuće mjere za sprečavanje unakrsne kontaminacije, na primjer:

- mjere za sprečavanje unakrsne kontaminacije nepovezanih prostora ili opreme (npr. upotreba komponenti za jednokratnu upotrebu i tehničkih mjera kao što su zatvoreni sustavi),
- validirani postupci čišćenja i dekontaminacije prije proizvodnje drugih proizvoda, uključujući sustav grijanja, ventilacije i klimatizacije (HVAC),
- praćenje okoline u susjednim prostorima – tijekom proizvodnje i nakon završetka čišćenja i dekontaminacije – ovisno o mikroorganizmu koji se proizvodi. U obzir se moraju uzeti rizici koji proizlaze iz upotrebe određene opreme za praćenje (npr. brojač čestica u zraku) u prostorima u kojima se rukuje živim i/ili sporogenim organizmima,
- kontrola unošenja/iznošenja proizvoda, opreme, pomoćne opreme (npr. opreme za umjeravanje i validaciju) i predmeta za jednokratnu upotrebu kako bi se spriječila kontaminacija drugih prostora, proizvoda ili faza proizvoda (npr. sprečavanje kontaminacije inaktiviranih proizvoda ili toksoida neaktiviranim proizvodima),
- kampanjska proizvodnja.

Ako se proizvodi više malih serija s različitim ishodišnim materijalima, pri razmatranju odobrenja istodobnog rada u obzir se uzimaju čimbenici kao što su zdravstveno stanje donora i rizik od potpunog gubitka proizvoda.

III.1.12. Kod završnih operacija (formulacija, punjenje i pakiranje), pri procjeni jesu li potrebni namjenski objekti u obzir se uzimaju i posebna svojstva biološkog proizvoda i svojstva drugih proizvoda, uključujući nebiološke proizvode kojima se rukuje u istom objektu.

Druge mjere za kontrole završne operacije mogu uključivati potrebu za posebnim redoslijedom dodavanja, posebnim brzinama miješanja, kontrolom vremena i temperature, granicama izlaganja svjetlosti te postupcima izolacije i čišćenja u slučaju izlijevanja.

## III.2. **Oprema**

III.2.1. Oprema koja se upotrebljava pri rukovanju živim organizmima i stanicama, uključujući opremu za uzorkovanje, mora biti prikladna za sprečavanje kontaminacije tijekom obrade, olakšavanje dekontaminacije i sterilizacije (ako je primjenjivo) te izbjegavanje miješanja različitih organizama ili proizvoda.

Posebna pozornost posvećuje se mjerama kontrole za izbjegavanje unakrsne kontaminacije dijelova opreme koji nisu fiksni, kao što su cijevi, ventili i filtri (npr. odgovarajuća identifikacija prema njihovoj funkciji).

- III.2.2. Oprema koja se upotrebljava za skladištenje bioloških agensa ili proizvoda mora biti prikladna i koristiti se tako da se spriječi mogućnost zamjene. Svi uskladišteni materijali moraju biti u nepropusnim spremnicima koji su jasno i nedvosmisleno označeni.
- III.2.3. Ako je relevantno, oprema mora imati sustave za evidentiranje podataka i/ili alarme (npr. oprema za koju je potrebna kontrola temperature). Kako bi se izbjegli kvarovi, primjenjuje se sustav preventivnog održavanja i analize trendova zabilježenih podataka.
- III.2.4. Zatvorena oprema koja se upotrebljava za primarnu izolaciju mora biti projektirana i periodično testirana kako bi se spriječilo širenje biološkog agensa u neposredno radno okruženje. Dovodi i odvodi za plinove moraju biti zaštićeni radi postizanja odgovarajuće izolacije, npr. upotrebom hidrofobnih filtara za sterilizaciju. Dodavanje ili uklanjanje materijala provodi se s pomoću zatvorenog sustava koji se može sterilizirati ili, po mogućnosti, uz odgovarajuće laminarno strujanje zraka.
- III.2.5. Prema potrebi, oprema se mora pravilno sterilizirati validiranom metodom. Oprema koja se upotrebljava za pročišćavanje, razdvajanje ili koncentriranje mora se sterilizirati ili dezinficirati barem između svake upotrebe za različite proizvode. Ispituje se učinak metoda sterilizacije na djelotvornost i valjanost opreme kako bi se odredio njezin životni vijek.
- III.2.6. Prema potrebi, upotrebljavaju se sustavi „čišćenja na mjestu” <sup>(4)</sup> (*clean in place*) i „sterilizacije na mjestu” <sup>(5)</sup> (*sterilisation in place*). Ventili na posudama za fermentaciju moraju se moći u potpunosti sterilizirati parom.
- III.2.7. Za punjenje liofilizatora potreban je odgovarajući čisti/izolirani prostor. Pražnjenjem liofilizatora kontaminira se neposredno okruženje. Stoga se za liofilizatore s jednim otvorom čista prostorija mora dekontaminirati prije uvođenja nove proizvodne serije u taj prostor, osim ako ta serija uključuje iste organizme. Liofilizatori s dvostrukim vratima moraju se sterilizirati nakon svakog ciklusa, osim ako se otvaraju u čisti prostor. Sterilizacija liofilizatora provodi se u skladu s Prilogom I. U slučaju kampanjske proizvodnje, liofilizatori se steriliziraju barem nakon svake kampanje.

#### IV. ŽIVOTINJE

Upotreba životinja ili životinjskih materijala u proizvodnji veterinarskih lijekova podliježe posebnim dodatnim zahtjevima:

- (a) biološke tvari i proizvodi moraju biti u skladu s najnovijom verzijom Uputa o smanjivanju rizika prijenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije putem humanih i veterinarskih lijekova;
- (b) u specifikacijama za materijale životinjskog podrijetla uzimaju se u obzir aspekti kao što su dob, težina i zdravstveni status životinja, prema potrebi, te one moraju biti u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet;
- (c) ako je primjenjivo, moraju se ispuniti zahtjevi farmakopeje, uključujući potrebu za posebnim ispitivanjima u definiranim fazama;
- (d) uspostavlja se zdravstveni program za praćenje stranih agensa koji izazivaju zabrinutost (zoonotske bolesti, bolesti izvornih životinja). Za uspostavu takvog programa potrebno je zatražiti savjet stručnjaka. Pri procjeni čimbenika rizika i ublažavanja rizika posebno se uzimaju u obzir izvješća iz pouzdanih izvora o pojavnosti bolesti na nacionalnoj razini. Takvi izvori uključuju Svjetsku organizaciju za zdravlje životinja (WOAH) <sup>(6)</sup> te informacije o programima praćenja i kontrole zdravlja na nacionalnoj i lokalnoj razini;

<sup>(4)</sup> Za potrebe ovog Priloga „čišćenje na mjestu” znači metoda, obično automatizirana, čišćenja unutarnjih površina opreme, cijevi, posuda i pripadajućeg pribora bez njihova rastavljanja.

<sup>(5)</sup> Za potrebe ovog Priloga „sterilizacija na mjestu” znači metoda, obično automatizirana, sterilizacije parom unutarnjih površina opreme, cijevi, posuda i pripadajućeg pribora bez njihova rastavljanja.

<sup>(6)</sup> <https://www.woah.org/en/home>.

- (e) slučajevi pojave bolesti kod izvornih životinja / životinja donora istražuju se u pogledu njihove prikladnosti i prikladnosti životinja koje s njima dolaze u kontakt za daljnje korištenje (u proizvodnji, kao izvor ishodišnih materijala i sirovina, u kontroli kakvoće i ispitivanju sigurnosti). Odluke se dokumentiraju.

Uspostavlja se postupak istraživanja koji pruža informacije potrebne u procesu donošenja odluka o daljnjoj prikladnosti biološke djelatne tvari ili lijeka u kojima su korišteni ili u koje su dodani ishodišni materijali ili sirovine iz životinjskog izvora. Taj proces donošenja odluka može obuhvaćati ponovno ispitivanje zadržanih uzoraka iz prethodno prikupljenog materijala od iste životinje donora (ako je primjenjivo) kako bi se utvrdila posljednja negativna donacija.

Karencija terapijskih sredstava koja se upotrebljavaju za tretiranje izvornih životinja / životinja donora dokumentira se i koristi za donošenje odluke o isključenju tih životinja iz programa na određeno razdoblje;

- (f) posebna se pozornost posvećuje sprečavanju i praćenju infekcija kod izvornih životinja / životinja donora, uključujući aspekte povezane s nabavom, objektima, uzgojem, postupcima biološke sigurnosti, režimima ispitivanja ili kontrolom stelje i krmiva. To je od posebnog značaja za životinje slobodne od specifičnih patogena <sup>(7)</sup>, pri čemu se moraju ispuniti zahtjevi iz monografije Europske farmakopeje. Za druge kategorije životinja (npr. zdrava jata i stada) definira se prostor za smještaj i praćenje zdravstvenog stanja;
- (g) za proizvode koji se proizvode od genetski modificiranih životinja ili životinja uređenog genoma, pri stvaranju takvih životinja od izvornih životinja održava se sljedivost;
- (h) prostor za smještaj životinja koje se koriste u proizvodnji i kontroli bioloških djelatnih tvari i lijekova mora biti odvojen od proizvodnog prostora i prostora kontrole. Takve nastambe moraju imati uvedene odgovarajuće mjere izolacije i/ili mjere čistog prostora te moraju biti odvojene od drugih prostora za smještaj životinja. Posebno je važno osigurati adekvatnu izolaciju nastamba za životinje u kojima su smještene životinje koje se koriste za kontrolu kakvoće koja uključuje upotrebu patogenih bioloških agensa;
- (i) na mjestu proizvodnje životinje, biološki agensi i ispitivanja koja se provode na njima moraju biti propisno identificirani kako bi se spriječio rizik od zabune i kontrolirale sve utvrđene opasnosti;
- (j) provode se odgovarajuće mjere kako bi se osigurala kakvoća i sljedivost materijala životinjskog podrijetla koji potječu iz klaonice. Posebno, u ugovoru / sporazumu o opskrbi s klaonicom navode se potrebne mjere kako bi se osigurala sljedivost nabavljenog materijala te provedba odgovarajućih higijenskih i drugih potrebnih mjera kontrole u klaonici;
- (k) odgovarajuće kontrole (na temelju načela upravljanja rizikom u kakvoći) provode se u cijelom lancu opskrbe i pri prijevozu životinja ili životinjskih materijala koji se upotrebljavaju u proizvodnji veterinarskih lijekova, uključujući izradu detaljne dokumentacije radi osiguranja sljedivosti. Osigurava se sljedivost, među ostalim, premještanja materijala između mjesta početnog prikupljanja, djelomičnog i završnog pročišćavanja, skladišnih prostora, distribucijskih centara, konsolidatora i posrednika. Pojednostosti o takvim postupcima bilježe se i sva se kršenja evidentiraju, istražuju te se u pogledu njih poduzimaju mjere.

<sup>(7)</sup> Za potrebe ovog Priloga „slobodno od specifičnih patogena” znači životinje slobodne od specifičnih patogena. Takva jata ili stada borave u zajedničkom okruženju i o njima skrbe osobe koje nemaju kontakt sa skupinama životinja koje nisu slobodne od specifičnih patogena.

## V. ISHODIŠNI MATERIJALI I SIROVINE

- V.1. Izvor, podrijetlo i prikladnost bioloških ishodišnih materijala i sirovina (npr. krioprotektori, hraniteljske stanice, reagensi, hranjive podloge, puferi, serum, enzimi, citokini, faktori rasta) moraju se jasno definirati u pisanim specifikacijama. Specifikacije uključuju zahtjeve kakvoće koji su potrebni kako bi se osigurala prikladnost materijala za predviđenu upotrebu i kako bi se varijabilnost svela na najmanju moguću mjeru (što obuhvaća relevantne aspekte proizvodnje i kontrole). Posebno su važne mikrobiološke kontrole. Utvrđene specifikacije moraju biti u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet. Ishodišni materijali i sirovine moraju se propisno identificirati u različitim fazama proizvodnje.
- V.2. Ako dobivanje rezultata ispitivanja potrebnih za odobravanje upotrebe ishodišnih materijala traje dugo (npr. ispitivanje sterilnosti), obrada ishodišnih materijala može se odobriti prije nego što rezultati ispitivanja budu dostupni, pod uvjetom da se rizik od upotrebe potencijalno neodobrenog materijala i njegov mogući utjecaj na druge serije razumije i procijeni u skladu s načelima upravljanja rizikom u kakvoći. U takvim slučajevima zadovoljavajući rezultati tih ispitivanja uvjet su za puštanje gotovog proizvoda u promet.
- V.3. Procjenjuje se rizik od kontaminacije ishodišnih materijala i sirovina tijekom njihova prolaska lancem opskrbe, s posebnim naglaskom na transmisivne spongiformne encefalopatije. U obzir treba uzeti i materijale koji dolaze u izravan kontakt s opremom za proizvodnju ili s proizvodom (kao što su hranjive podloge koje se koriste za simulaciju procesa (*media fill*) i maziva koji mogu doći u kontakt s proizvodom).
- V.4. Provodi se strategija kontrole radi zaštite proizvoda i pripreme otopina, pufera i drugih dodataka na temelju načela utvrđenih u Prilogu 1. Kontrole potrebne za kakvoću ishodišnih materijala i sirovina i aseptični proces proizvodnje posebno su važne za proizvode za koje nije moguće provesti završnu sterilizaciju.
- V.5. Ako je potrebna sterilizacija ishodišnih materijala i sirovina, treba je po mogućnosti provesti toplinom. Ako je potrebno, mogu se primijeniti i druge odgovarajuće metode inaktivacije bioloških materijala (npr. ozračivanje i filtriranje).
- V.6. Upotreba antibiotika u ranim fazama proizvodnje radi smanjenja biološkog opterećenja (npr. biološko opterećenje povezano s prikupljanjem živih tkiva i stanica) općenito se izbjegava. Njihova upotreba mora biti propisno obrazložena. U takvim slučajevima antibiotici se uklanjaju iz proizvodnog procesa u fazi navedenoj u odobrenju za stavljanje u promet.
- V.7. U cijelom lancu opskrbe provode se odgovarajuće mjere kako bi se osigurala sljedivost tvari životinjskog i ljudskog podrijetla koje se upotrebljavaju u proizvodnji veterinarskih lijekova.

Informacije o zdravlju donora (ljudski ili životinjski) koje utječu na kakvoću veterinarskog lijeka, a koje postanu dostupne nakon prikupljanja, uzimaju se u obzir u postupcima povlačenja iz prometa.

## VI. SUSTAV SJEMENSKIH SERIJA I BANAKA STANICA

- VI.1. Kako bi se spriječila neželjena odstupanja svojstava koja mogu nastati zbog ponovljenih subkultiviranja ili višestrukih umnažanja generacija proizvodnja tvari biološkog podrijetla i proizvoda dobivenih uzgojem mikroorganizama, staničnom kulturom ili umnažanjem na zamecima i životinjama mora biti utemeljena na sustavu matičnih i radnih sjemenskih serija <sup>(8)</sup> i/ili banaka stanica <sup>(9)</sup>.

<sup>(8)</sup> Za potrebe ovog Priloga „matična sjemenska serija” znači kultura mikroorganizma koja je podijeljena iz jednog *bulka* u spremnike i zajedno obrađena u jednoj operaciji tako da se zajamči ujednačenost i stabilnost i spriječi kontaminacija.

Za potrebe ovog Priloga „radna sjemenska serija” znači kultura mikroorganizma koja je dobivena iz matične sjemenske serije i namijenjena za upotrebu u proizvodnji.

<sup>(9)</sup> Za potrebe ovog Priloga „matična banka stanica” znači stanična kultura koja je podijeljena u spremnike u jednoj operaciji, zajedno se obrađuje i pohranjuje tako da se zajamči ujednačenost i stabilnost te spriječi kontaminacija.

Za potrebe ovog Priloga „radna banka stanica” znači stanična kultura koja je dobivena iz matične banke stanica i namijenjena za upotrebu u pripremi proizvodnih staničnih kultura. Genetski modificirana / genomski uređena radna banka upotrebljava se s istim značenjem, ali za genetski modificirano bilje i životinje ili bilje i životinje uređenog genoma.

- VI.2. Broj generacija (udvostručenja, pasaže) između sjemenske serije ili banke stanica, djelatne biološke tvari i gotovog proizvoda mora biti u skladu sa specifikacijama iz odobrenja za stavljanje u promet.
- VI.3. U okviru upravljanja životnim ciklusom proizvoda, uspostava sjemenskih serija i banaka stanica, uključujući matične i radne generacije, provodi se u uvjetima koji su dokazano prikladni, uključujući kontroliranu okolinu koja je adekvatna za zaštitu sjemenske serije i banke stanica te osoblja koje njima rukuje. Osim toga, tijekom uspostave sjemenske serije i banke stanica iste osobe ne smiju istovremeno u istom prostoru rukovati drugim živim ili infektivnim materijalom (npr. virus, stanične linije ili stanični sojevi).
- VI.4. U fazama koje prethode uspostavljanju sjemenske serije ili banke stanica, kad se primjenjuju samo načela dobre proizvođačke prakse, mora biti dostupna dokumentacija kojom se osigurava sljedivost, među ostalim u pogledu komponenata koje se upotrebljavaju tijekom razvoja i koje mogu utjecati na sigurnost proizvoda (npr. reagensi biološkog podrijetla), od njihova početnog dobivanja iz izvora i, ako je primjenjivo, genetskog razvoja. Za cjepiva se primjenjuju zahtjevi iz monografije Europske farmakopeje o Cjepivima za veterinarsku primjenu, 01/2023:0062.
- VI.5. Nakon uspostave matičnih i radnih banaka stanica te matičnih i radnih sjemenskih serija primjenjuju se postupci karantene i odobravanja upotrebe, uključujući odgovarajuću karakterizaciju i ispitivanje kontaminanata. Njihova stalna prikladnost za upotrebu dodatno se dokazuje dosljednošću svojstava i kakvoće uzastopnih serija proizvoda. Dokazi o stabilnosti i obnavljanju sjemena i banaka dokumentiraju se, a evidencija se vodi na način koji omogućuje procjenu trendova.
- VI.6. Sjemenske serije i banke stanica skladište se i upotrebljavaju tako da se rizik od kontaminacije (npr. čuvanje u zatvorenim spremnicima u parnoj fazi tekućeg dušika) ili zamjene svede na najmanju moguću mjeru. Kod čuvanja različitog sjemena i/ili stanica u istom prostoru ili opremi primjenjuju se mjere kontrole radi sprečavanja zamjene i unakrsne kontaminacije uzimajući u obzir infektivnu prirodu materijala.
- VI.7. Spremnici za skladištenje moraju se zapečatiti, jasno označiti i čuvati na odgovarajućoj temperaturi. Mora se voditi popis zaliha. Temperatura skladištenja kontinuirano se bilježi i prati se razina tekućeg dušika ako se koristi. Evidentira se svako odstupanje od utvrđenih graničnih vrijednosti i poduzete korektivne i preventivne mjere.
- VI.8. Zalihe je poželjno podijeliti i razdvojene zalihe skladištiti na različitim lokacijama kako bi se smanjio rizik od potpunog gubitka. Kontrole na tim lokacijama moraju pružiti jamstva opisana u prethodnim odjeljcima.
- VI.9. Uvjetima skladištenja i rukovanja zalihaman upravlja se u skladu s istim postupcima i parametrima. Nakon što se uklone iz sustava upravljanja sjemenskim serijama / bankama stanica, spremnici se ne smiju vratiti u skladište.
- VII. PROIZVODNJA
- VII.1. Načela upravljanja rizikom u kakvoći provode se u svim fazama proizvodnje bioloških veterinarskih lijekova kako bi se varijabilnost procesa svela na najmanju moguću mjeru i povećala ponovljivost. Djelotvornost provedenih mjera ponovno se ocjenjuje tijekom preispitivanja kakvoće proizvoda.
- VII.2. Kritični operativni (procesni) parametri i drugi ulazni parametri koji utječu na kakvoću proizvoda moraju se identificirati, validirati i dokumentirati te se mora dokazati da se održavaju unutar propisanih parametara.
- VII.3. Promjene uvedene u proizvodni proces moraju biti u skladu sa zahtjevima utvrđenima u članku 26. stavku 3. Osim toga, kumulativni učinci promjena uvedenih u proizvodni proces na kakvoću, sigurnost i djelotvornost gotovog proizvoda periodično se ocjenjuju.

- VII.4. Ako se upotrebljavaju ishodišni materijali od različitih donora, provode se odgovarajuće kontrole kako bi se rizik od unakrsne kontaminacije ili zamjene sveo na najmanju moguću mjeru.
- VII.5. Za biološke materijale koji se ne mogu sterilizirati (npr. filtriranjem), obrada se provodi aseptično kako bi se unošenje kontaminanata svelo na najmanju moguću mjeru. Primjenjuju se zahtjevi u pogledu aseptične proizvodnje navedeni u Prilogu I.
- VII.6. Uvjeti odobrenja za stavljanje u promet ili, prema potrebi, monografije farmakopeje određuju mogu li i do koje faze tvari i materijali koji se upotrebljavaju u proizvodnji bioloških veterinarskih lijekova imati definiranu razinu biološkog opterećenja ili moraju biti sterilni. Provode se odgovarajuće kontrole kako bi se osiguralo poštovanje utvrđenih graničnih vrijednosti.
- VII.7. Tijekom svih faza proizvodnje i kontrola provode se odgovarajuće mjere kako bi se pojava neželjenog biološkog opterećenja i povezanih metabolita i endotoksina spriječila ili svela na najmanju moguću mjeru.
- VII.8. Provodi se strategija kontrole unošenja predmeta i materijala u proizvodni prostor na temelju načela upravljanja rizikom u kakvoći. Ako je primjenjivo, provodi se sljedeće:
- (a) Za aseptične procese, unošenje termostabilnih predmeta i materijala u čisti/izolirani prostor<sup>(10)</sup> po mogućnosti se mora odvijati kroz prolazni autoklav ili peč. Termolabilni proizvodi i materijali unose se kroz zračnu komoru s blokirajućim vratima u kojoj se podvrgavaju djelotvornim postupcima sanitizacije površina. Sterilizacija predmeta i materijala na drugim mjestima prihvatljiva je pod uvjetom da se upotrebljava višestruko pakiranje, ovisno o broju faza ulaska u čisti prostor, te da se unose kroz zračnu komoru uz odgovarajuću sanitizaciju površina.
  - (b) Oprema, stakleno posuđe, vanjske površine spremnika za proizvode i drugi slični materijali dezinficiraju se prije prijenosa iz izoliranog prostora validiranom metodom. U prostor se unosi ili iz njega iznosi samo apsolutni minimum materijala.
  - (c) Tekući ili kruti otpad, kao što je otpad nakon prikupljanja jaja, bočice za kulturu za jednokratnu upotrebu, neželjene kulture ili biološki agensi, po mogućnosti treba sterilizirati ili dezinficirati prije prijenosa iz izoliranog prostora. Međutim, u nekim slučajevima mogu biti prikladne alternativne metode kao što je upotreba zapečaćenih spremnika ili cijevi.
  - (d) Ako se relevantne/kritične sirovine (kao što su hranjive podloge i puferi) moraju mjeriti ili vagati tijekom proizvodnog procesa (npr. zbog varijabilnosti), male zalihe tih sirovina mogu se čuvati u proizvodnom prostoru tijekom utvrđenog razdoblja na temelju definiranih kriterija (npr. tijekom trajanja proizvodnje serije ili kampanje).
- VII.9. Mora se dokazati da su svojstva hranjivih podloga koja potiču rast prikladna za predviđenu namjenu. Ako je moguće, hranjive podloge se steriliziraju *in situ*.
- VII.10. Dodavanje materijala ili kultura u fermentatore i druge posude te uzorkovanje provodi se u pažljivo kontroliranim uvjetima kako bi se spriječila kontaminacija i, u slučaju živih mikroorganizama, njihov izlazak. Pri dodavanju ili uzorkovanju provjerava se jesu li posude pravilno spojene. Plinovi, hranjive podloge, kiseline ili lužine, sredstva protiv pjenjenja i drugi materijali koji se unose u sterilne biogeneratore prema potrebi moraju biti sterilni.
- VII.11. Možda će biti potrebno stalno praćenje nekih proizvodnih procesa, kao što je npr. fermentacija (npr. stalno praćenje parametara kao što su temperatura, pH, pO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> i brzina dotoka hranjivih tvari ili ugljika u odnosu na rast stanica), a ti podaci moraju se zabilježiti u evidenciju o proizvodnji serije. Pri upotrebi kontinuirane kulture posebna se pozornost posvećuje propisanim kontrolama kakvoće.

<sup>(10)</sup> Za potrebe ovog Priloga „čisti/izolirani prostor” znači prostor koji je izgrađen i kojim se upravlja tako da istodobno ostvaruje ciljeve i čistog i izoliranog prostora.

- VII.12. Tijekom proizvodnje stvaranje kapljica i pjene mora se izbjegavati ili svesti na najmanju moguću mjeru. Centrifugiranje i miješanje proizvoda može dovesti do stvaranja aerosola. Stoga se takve aktivnosti moraju na odgovarajući način izolirati kako bi se rizik od unakrsne kontaminacije ili, ako je relevantno, rizici za operatere i okoliš sveli na najmanju moguću mjeru.
- VII.13. Slučajno izlijevanje, posebno živih organizama, mora se brzo i sigurno sanirati. Za svaki organizam ili skupine srodnih organizama dostupne su validirane mjere dekontaminacije. U slučaju različitih sojeva pojedinačnih vrsta bakterija ili vrlo sličnih virusa, proces dekontaminacije može se validirati na jednom reprezentativnom soju, osim ako postoji razlog zbog kojeg se smatra da se njihova otpornost na agense može znatno razlikovati.
- VII.14. Materijali iz proizvodnje ili kontrole, uključujući dokumentaciju, koji su očigledno kontaminirani, primjerice izlijevanjem ili aerosolima, ili ako je riječ o potencijalno opasnom organizmu, na odgovarajući se način dekontaminiraju ili se informacije prenose drugim sredstvima.
- VII.15. Poduzimaju se mjere opreza kako bi se izbjegla kontaminacija ili zabuna tijekom inkubacije. Za infektivne i neinfektivne spremnike te općenito za različite organizme ili stanice upotrebljavaju se zasebni inkubatori. Inkubatori koji sadržavaju više od jednog organizma ili vrste stanica prihvatljivi su samo ako se spremnici na odgovarajući način zapečate i odvoje te površine dekontaminiraju. Posude s kulturama i svi drugi spremnici pažljivo su i jasno označeni. Za inkubatore se utvrđuju posebni postupci čišćenja/dekontaminacije.
- VII.16. U slučajevima kad se tijekom proizvodnje provodi proces inaktivacije ili uklanjanja virusa, poduzimaju se mjere kako bi se izbjegao rizik od ponovne kontaminacije tretiranih proizvoda netretiranim proizvodima. Posude koje sadržavaju inaktivirane proizvode ne smiju se otvarati ni uzorkovati u prostorima koji sadržavaju žive biološke agense. U slučaju sterilnih proizvoda i aseptične proizvodnje postupa se u skladu s Prilogom I.
- VII.17. Proces inaktivacije živih organizama se validira. Za proizvode koji se inaktiviraju dodavanjem reagensa (npr. mikroorganizmi tijekom proizvodnje cjepiva) procesom se osigurava potpuna inaktivacija živog organizma i sprečava svaka kontaminacija putem površine bilo kojeg komada opreme.
- VII.18. Ako se u kampanjskoj proizvodnji i u okruženjima s više proizvoda koristi oprema za kromatografiju, mora se provoditi odgovarajuća strategija kontrole (na temelju načela upravljanja rizikom) za matrice, kućišta i pripadajuću opremu. Ponovna upotreba iste matrice u različitim fazama obrade se ne preporučuje. Ako do nje ipak dođe, ponovna upotreba mora se potkrijepiti odgovarajućim validacijskim podacima. Definiraju se kriteriji prihvatljivosti, radni uvjeti, metode regeneracije, životni vijek i metode sanitizacije ili sterilizacije kromatografskih kolona.
- VII.19. Zahtjevi primjenjivi za upotrebu ozračene opreme i materijala utvrđeni su u Prilogu VII.
- VII.20. Punjenje se provodi što je prije moguće nakon proizvodnje. Spremnici proizvoda u *bulku* prije punjenja se zapečaćuju, na odgovarajući način označuju i skladište u utvrđenim uvjetima temperature.
- VII.21. Ako se punjenje u završne spremnike i njihovo označivanje i pakiranje ne provode u isto vrijeme, utvrđuju se postupci za skladištenje neoznačenih spremnika kako bi se spriječila zabuna i zajamčili zadovoljavajući uvjeti skladištenja. Posebna pozornost posvećuje se skladištenju termolabilnih ili fotoosjetljivih proizvoda. Utvrđuju se temperature skladištenja.
- VII.22. Primjenjuje se sustav za osiguravanje cjelovitosti i zatvaranja spremnika nakon punjenja ako konačni proizvodi ili međuprodukti predstavljaju posebne rizike te se uspostavljaju postupci za zbrinjavanje svih istjecanja ili izlijevanja. Tijekom operacija punjenja i pakiranja također se moraju primjenjivati postupci za održavanje proizvoda unutar utvrđenih graničnih vrijednosti, npr. vremena i/ili temperature.

VII.23. Rukovanje bočicama (uključujući postavljanje čepova) koje sadržavaju žive biološke agense obavlja se tako da se spriječi kontaminacija drugih proizvoda ili izlazak živih agensa u radno okruženje ili vanjsku okolinu. Pri upravljanju tim rizicima u obzir se uzima vijabilnost takvih organizama i njihova biološka klasifikacija.

VII.24. Osigurava se prikladnost primarnih materijala za pakiranje s obzirom na svojstva proizvoda i uvjete skladištenja (npr. proizvodi koji se trebaju skladištiti na vrlo niskoj temperaturi). Ako se primjenjuju vrlo niske temperature skladištenja, provjerava se kompatibilnost oznaka s takvim temperaturama.

## VIII. KONTROLA KAKVOĆE

VIII.1. Budući da kontrole bioloških proizvoda obično uključuju biološke analitičke tehnike, koje u pravilu imaju veću varijabilnost od fizikalno-kemijskih analiza, posebna pozornost posvećuje se procesnim kontrolama. Ispitivanje u okviru procesne kontrole provodi se u odgovarajućim fazama proizvodnje kako bi se kontrolirali uvjeti koji su bitni za kakvoću gotovog proizvoda. Pri upotrebi kontinuirane kulture posebna se pozornost posvećuje kontrolama kakvoće.

VIII.2. Tijekom proizvodnog procesa može biti potrebno kontinuirano praćenje podataka, na primjer praćenje fizičkih parametara tijekom fermentacije.

VIII.3. Može biti potrebno sačuvati uzorke međuproizvoda u dovoljnoj količini i u odgovarajućim uvjetima skladištenja kako bi se omogućilo ponavljanje ili potvrda kontrole serije.

VIII.4. Ako se međuproizvodi mogu skladištiti dulje razdoblje (više dana, tjedana ili dulje), razmatra se uključivanje serija gotovih proizvoda proizvedenih od materijala koji se drže tijekom maksimalnog razdoblja u program kontinuiranog praćenja stabilnosti.

VIII.5. Kontinuirano praćenje stabilnosti može zahtijevati testiranje na životinjama. U takvim slučajevima, ako nisu dostupne alternativne metode ispitivanja i kako bi se smanjila upotreba životinja u svrhu testiranja, učestalost ispitivanja može se prilagoditi pristupom koji se temelji na riziku. Može se primijeniti i *bracketing* i *matrixing* dizajn ispitivanja ako je to znanstveno opravdano u protokolu stabilnosti.

VIII.6. U slučaju staničnih proizvoda provode se testovi sterilnosti na kulturama stanica ili bankama stanica koje ne sadržavaju antibiotike kako bi se dokazalo nepostojanje bakterijske i gljivične kontaminacije te, prema potrebi, omogućilo otkrivanje zahtjevnih organizama.

VIII.7. Za biološke lijekove s kratkim rokom trajanja (14 dana ili manje) za koje je potrebno potvrđivanje serije prije završetka svih ispitivanja kontrole kakvoće gotovog proizvoda (npr. ispitivanja sterilnosti) uspostavlja se odgovarajuća strategija kontrole uzimajući u obzir posebna svojstva proizvoda i proizvodnog procesa te uzimajući u obzir kontrole i atribute ishodišnih materijala i sirovina. Potreban je detaljan opis postupka puštanja u promet, uključujući odgovornosti različitog osoblja uključenog u procjenu podataka o proizvodnji i analitičkih podataka. Uspostavlja se kontinuirano ocjenjivanje djelotvornosti sustava osiguravanja kakvoće, uključujući evidenciju koja se vodi na način koji omogućuje procjenu trendova.

Ako ispitivanja gotovog proizvoda nisu dostupna zbog njihova kratkog roka trajanja, mogu se razmotriti alternativne metode dobivanja jednakovrijednih podataka kako bi se omogućilo početno potvrđivanje serije (npr. brze mikrobiološke metode). Postupak potvrđivanja serije i puštanja u promet može se provesti u dvije ili više faza:

- procjena (od strane imenovane osobe) evidencije o proizvodnji serije, rezultata praćenja okoline (ako su dostupni), svih odstupanja od standardnih postupaka i dostupnih analitičkih rezultata,

- procjena završnih analitičkih ispitivanja i drugih informacija dostupnih za konačno potvrđivanje koje provodi kvalificirana osoba. Uspostavlja se postupak za opisivanje mjera koje treba poduzeti ako su rezultati ispitivanja izvan specifikacije. Takvi se događaji u potpunosti istražuju i dokumentiraju se poduzete korektivne i preventivne mjere za sprečavanje njihova ponavljanja.

## IX. POSEBNI ZAHTEJEVI ZA POJEDINE VRSTE PROIZVODA

### IX.1. Proizvodi alergena

Na proizvode alergena primjenjuju se sljedeći dodatni zahtjevi:

- (a) izvor materijala detaljno se opisuje kako bi se osigurala dosljednost u njihovoj opskrbi, npr. navodi se uobičajeni i znanstveni naziv, podrijetlo, priroda, granične vrijednosti za kontaminante i način prikupljanja. Materijali dobiveni od životinja moraju potjecati iz zdravog izvora. Uspostavljaju se odgovarajuće kontrole biološke sigurnosti za kolonije (npr. grinje, životinje) koje se koriste za ekstrakciju alergena. Proizvodi alergena moraju se skladištiti u definiranim uvjetima kako bi se propadanje svelo na najmanju moguću mjeru;
- (b) faze proizvodnog procesa, uključujući faze prethodne obrade, ekstrakcije, filtriranja, dijalize, koncentracije ili liofilizacije, moraju se detaljno opisati i validirati;
- (c) opisuju se procesi modifikacije za proizvodnju modificiranih ekstrakata alergena (npr. alergoidi <sup>(11)</sup>, konjugati). Međuproizvodi u proizvodnom procesu također se identificiraju i kontroliraju;
- (d) mješavine ekstrakata alergena pripremaju se od pojedinačnih ekstrakata iz jednog izvora. Svaki pojedinačni ekstrakt smatra se jednom djelatnom tvari.

Za rekombinantne alergene primjenjuju se i dodatni zahtjevi iz odjeljka IV.4.

### IX.2. Proizvodi iz životinjskih imunoseruma

Za proizvode iz životinjskih imunoseruma primjenjuju se sljedeći dodatni zahtjevi:

- (a) posebna se pažnja posvećuje kontroli antigena biološkog podrijetla kako bi se osigurala njihova kakvoća, dosljednost i odsutnost kontaminacije stranim agensima. Priprema materijala koji se koriste za imunizaciju izvornih životinja (npr. antigeni, nosači haptena <sup>(12)</sup>, adjuvansi, stabilizatori) i uvjeti skladištenja takvog materijala neposredno prije imunizacije u skladu su s dokumentiranim postupcima;
- (b) raspored imunizacije, uzimanja krvi za testiranje i uzimanja krvi za dobivanje materijala moraju biti u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet;
- (c) proizvodni uvjeti za pripremu fragmenata protutijela (npr. Fab ili F(ab')<sub>2</sub>) i sve daljnje modifikacije moraju biti u skladu s validiranim parametrima. Ako se takvi enzimi sastoje od nekoliko komponenti, mora se osigurati njihova dosljednost.

### IX.3. Cjepiva

Na cjepiva se primjenjuju sljedeći dodatni zahtjevi:

- (a) ako se koriste jaja, mora se potvrditi zdravstveni status svih izvornih jata od kojih su jaja dobivena (bilo da je riječ o jatima slobodnima od specifičnih patogena ili zdravim jatima);
- (b) mora se validirati cjelovitost spremnika koji se upotrebljavaju za skladištenje međuproizvoda i razdoblja skladištenja;
- (c) redoslijed dodavanja djelatnih sastojaka, adjuvansa i pomoćnih tvari tijekom formulacije međuproizvoda ili konačnog proizvoda mora biti u skladu sa specifikacijama;

<sup>(11)</sup> Alergeni koji su kemijski modificirani kako bi se smanjila reaktivnost IgE-a.

<sup>(12)</sup> Molekula male molekularne mase koja sama po sebi nije antigenska, osim ako je konjugirana na molekulu „nosača”.

- (d) u slučaju kad proizvodnja ili ispitivanja uključuju rukovanje organizmima koji zahtijevaju višu razinu biološke sigurnosti (npr. pandemijski cijepni sojevi), moraju se uspostaviti odgovarajuće mjere izolacije u skladu s primjenjivim nacionalnim zahtjevima. Odgovarajuća odobrenja moraju biti dostupna za provjeru.

#### IX.4. **Rekombinantni proizvodi**

Na rekombinantne proizvode primjenjuju se sljedeći dodatni zahtjevi:

- (a) uvjeti procesa tijekom rasta stanica, ekspresije proteina i pročišćavanja moraju se održavati unutar validiranih parametara kako bi se osigurala ujednačena proizvodnja s definiranim rasponom nečistoća. Ovisno o vrsti stanice koja se koristi u proizvodnji, mogu biti potrebne dodatne mjere kako bi se zajamčila virusna sigurnost. Ako proizvodni proces uključuje višestruko izdvajanje, razdoblje kontinuirane kultivacije mora biti unutar utvrđenih graničnih vrijednosti;
- (b) procesi pročišćavanja radi uklanjanja neželjenih proteina stanica domaćina, nukleinskih kiselina, ugljikohidrata, virusa i drugih nečistoća moraju biti unutar propisanih validiranih graničnih vrijednosti.

#### IX.5. **Proizvodi monoklonskih protutijela**

Na proizvode monoklonskih protutijela primjenjuju se sljedeći dodatni zahtjevi:

- (a) monoklonska protutijela mogu se proizvoditi iz hibridoma ili tehnologijom rekombinantne DNA. Kako bi se zajamčila sigurnost i kakvoća proizvoda moraju se uvesti mjere kontrole primjerene za različite izvorne stanice (uključujući hraniteljske stanice ako se koriste) i materijale koji se koriste za uspostavljanje hibridoma / stanične linije, kojima se provjerava jesu li unutar odobrenih graničnih vrijednosti. Osobito je važna virusna sigurnost. Podaci o proizvodima koje generira ista proizvodna tehnološka platforma mogu biti prihvatljivi za dokazivanje prikladnosti;
- (b) utvrđuju se i prate parametri proizvodnje i proizvoda na kraju proizvodnog ciklusa (npr. temperatura, pH, gustoća, kisik, vijabilnost stanica) i prilikom prijevremenog završetka proizvodnih ciklusa;
- (c) proizvodni uvjeti za pripremu fragmenata protutijela (npr. Fab ili F(ab')<sub>2</sub>, scFv) i sve daljnje izmjene (npr. radioaktivno obilježavanje, konjugacija, kemijsko vezivanje) moraju biti u skladu s validiranim parametrima.

#### IX.6. **Veterinarski lijekovi dobiveni od genetski modificiranih životinja / životinja uređenog genoma**

Na veterinarske lijekove dobivene od genetski modificiranih životinja / životinja uređenog genoma primjenjuju se sljedeći dodatni zahtjevi:

- (a) životinje koje se koriste za proizvodnju jasno su označene jedinstvenom oznakom te se za slučaj gubitka primarne oznake uspostavlja sigurnosni sustav;
- (b) dokumentira se genealogija životinja osnivača do životinja za proizvodnju. Budući da će genetski modificirana / genomski uređena linija biti dobivena od jedne životinje genetskog osnivača, materijali različitih genetski modificiranih / genomski uređenih linija ne smiju se miješati;
- (c) uvjeti u kojima se proizvod izdvađa moraju biti u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet. Raspored izdvajanja i uvjeti pod kojima se životinje mogu ukloniti iz proizvodnje moraju biti u skladu s odobrenim postupcima i granicama prihvatljivosti;
- (d) posebna pozornost posvećuje se dosljednosti od serije do serije.

**IX.7. Veterinarski lijekovi dobiveni od genetski modificiranog bilja / bilja uređenog genoma**

Na veterinarske lijekove dobivene od genetski modificiranog bilja / bilja uređenog genoma primjenjuju se sljedeći dodatni zahtjevi:

- (a) mogu se zahtijevati dodatne posebne mjere kako bi se spriječila kontaminacija matičnih i radnih genetski modificiranih / genomski uređenih banaka stranim biljnim materijalima i relevantnim stranim agensima. Prati se stabilnost gena unutar utvrđenog broja generacija;
- (b) bilje se označuje jasnom i jedinstvenom oznakom, a ključna obilježja bilja, uključujući zdravstveni status, provjeravaju se u utvrđenim vremenskim razmacima tijekom razdoblja uzgoja kako bi se osigurala ujednačenost prinosa usjeva;
- (c) kad god je to moguće, utvrđuju se sigurnosne mjere za zaštitu usjeva kako bi se izloženost kontaminaciji mikrobiološkim agensima i unakrsna kontaminacija s nepovezanim biljem svela na najmanju moguću mjeru. Uvode se mjere kako bi se spriječila kontaminacija proizvoda materijalima kao što su pesticidi i gnojiva. Uspostavlja se program praćenja i dokumentiraju svi rezultati. Svaki se incident istražuje i utvrđuje se njegov učinak na nastavak korištenja usjeva u programu proizvodnje;
- (d) definiraju se uvjeti pod kojima se bilje može ukloniti iz proizvodnje. Granice prihvatljivosti utvrđuju se za materijale (npr. bjelančevine stanice domaćina) koji mogu ometati postupak pročišćavanja. Provjerava se jesu li rezultati unutar odobrenih graničnih vrijednosti;
- (e) dokumentiraju se okolišni uvjeti (temperatura, kiša) koji mogu utjecati na attribute kakvoće i prinos rekombinantnih proteina od sadnje i uzgoja do berbe te privremenog skladištenja pobranog materijala. Pri utvrđivanju takvih uvjeta uzimaju se u obzir načela iz dokumenata kao što su „Smjernice o dobroj poljoprivrednoj i sakupljačkoj praksi za ishodišne materijale biljnog podrijetla” <sup>(13)</sup>;
- (f) posebna pozornost posvećuje se dosljednosti od serije do serije.

---

<sup>(13)</sup> EMEA/HMPC/246816/2005.

## PRILOG III.

## POSEBNI ZAHTJEVI ZA ODREĐENE VETERINARSKE LIJEKOVE

Ovim se Prilogom utvrđuju dodatni zahtjevi i posebne prilagodbe zahtjeva utvrđenih u ovoj Uredbi koji se primjenjuju na određene vrste veterinarskih lijekova.

Osim ako je drukčije navedeno, zahtjevi iz ovog Priloga primjenjuju se uz zahtjeve utvrđene u ovoj Uredbi. U slučaju proturječja prednost imaju posebni zahtjevi utvrđeni u ovom Prilogu.

## I. BILJNI VETERINARSKI LIJEKOVI

- I.1. Uzimajući u obzir varijabilnost biljnih materijala, posebno je važna kontrola biljnih materijala (biljnih tvari i biljnih pripravaka) koji se koriste u proizvodnji veterinarskih lijekova.
- I.2. Biljni materijali koji se koriste u proizvodnji veterinarskih lijekova moraju biti odgovarajuće kakvoće. Odabir sjemena i uvjeti uzgoja i berbe važni su aspekti kakvoće biljne tvari koji mogu utjecati na ujednačenost gotovog proizvoda.
- I.3. U tablici 1 prikazana je primjena dobrih praksi u proizvodnji veterinarskih lijekova.

Tablica 1.

| Aktivnost                                                                                                                         | Dobra poljoprivredna i sakupljačka praksa | Dobra proizvođačka praksa za djelatne tvari koje se koriste u proizvodnji veterinarskih lijekova ili dobra proizvođačka praksa za veterinarske lijekove, ovisno o slučaju | Dobra proizvođačka praksa za veterinarske lijekove |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Uzgoj, sakupljanje i branje bilja, algi, gljiva i lišajeva te sakupljanje eksudata                                                | primjenjivo                               |                                                                                                                                                                           |                                                    |
| Rezanje i sušenje bilja, algi, gljiva, lišajeva i eksudata <sup>(1)</sup>                                                         | primjenjivo                               | primjenjivo                                                                                                                                                               |                                                    |
| Ekstrakcija iz bilja i destilacija <sup>(2)</sup>                                                                                 |                                           | primjenjivo                                                                                                                                                               |                                                    |
| Usitnjavanje, obrada eksudata, ekstrakcija iz bilja, frakcioniranje, pročišćavanje, koncentriranje ili fermentacija biljnih tvari |                                           | primjenjivo                                                                                                                                                               |                                                    |

| Aktivnost                                                                                | Dobra poljoprivredna i sakupljačka praksa | Dobra proizvođačka praksa za djelatne tvari koje se koriste u proizvodnji veterinarskih lijekova ili dobra proizvođačka praksa za veterinarske lijekove, ovisno o slučaju | Dobra proizvođačka praksa za veterinarske lijekove |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Daljnja obrada u farmaceutski oblik, uključujući pakiranje kao gotovi veterinarski lijek |                                           |                                                                                                                                                                           | primjenjivo                                        |

- (<sup>1</sup>) Proizvođači provode te korake u skladu s odobrenjem za stavljanje u promet. Na početne korake koji se odvijaju na terenu, ako su opravdani u odobrenju za stavljanje u promet, primjenjuju se standardi dobre poljoprivredne i sakupljačke prakse za ishodišne materijale bilnog podrijetla (GACP). Na daljnje faze rezanja i sušenja primjenjuje se dobra proizvođačka praksa.
- (<sup>2</sup>) Kad je riječ o ekstrakciji iz bilja i destilaciji, ako je potrebno da te aktivnosti budu sastavni dio berbe kako bi se kakvoća proizvoda održala u okviru odobrenih specifikacija, prihvatljivo je da se provode na terenu, pod uvjetom da je uzgoj u skladu s GACP-om. Taj se pristup može prihvatiti samo u iznimnim slučajevima i pod uvjetom da je utvrđen u relevantnom odobrenju za stavljanje u promet. Za aktivnosti koje se provode na terenu osigurava se odgovarajuća dokumentacija, kontrola i validacija u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse.

I.4. Biljni materijali koji se koriste u proizvodnji veterinarskih lijekova moraju ispunjavati sljedeće uvjete:

- (a) specifikacije se utvrđuju u skladu s odobrenjem za stavljanje u promet i uključuju:
- binomni znanstveni naziv bilja (rod, vrsta, podvrsta/varijetet i autor (npr. Linnaeus); prema potrebi dostavljaju se i druge relevantne informacije kao što su naziv kultivara i kemotip,
  - pojedinosti o izvoru biljke (zemlja ili regija podrijetla i, ako je primjenjivo, uzgoj, vrijeme berbe, postupci sakupljanja, korišteni pesticidi, potencijalna radioaktivna kontaminacija itd.),
  - informacije o tome koji su dijelovi biljke korišteni,
  - ako se koristi sušena biljka, navodi se sustav sušenja,
  - opis biljne tvari i njezin makroskopski i mikroskopski pregled,
  - prikladne testove identifikacije, prema potrebi uključujući testove identifikacije sastojaka poznatog terapijskog djelovanja ili markera. Ako bi biljna tvar mogla biti patvorena/supstituirana, potrebno je provesti posebna razlikovna ispitivanja. Za potrebe identifikacije na raspolaganju mora biti referentni izvorni uzorak,
  - udio vode za biljne tvari, koji se određuje u skladu s Europskom farmakopejom,
  - analizu sastojaka poznatog terapijskog djelovanja ili, prema potrebi, markera,
  - metode za utvrđivanje moguće kontaminacije pesticidima i prihvaćenih graničnih vrijednosti, u skladu s metodama Europske farmakopeje ili, ako one ne postoje, s odgovarajućom validiranom metodom, osim ako je opravdano drukčije,
  - ispitivanja za utvrđivanje kontaminacije gljivicama i/ili mikrobiološke kontaminacije, uključujući, prema potrebi, aflatoksine, druge mikotoksine, infestaciju štetnicima i prihvaćene granične vrijednosti,

- ispitivanja na otrovne metale i vjerojatne kontaminante i patvorene sastojke prema potrebi,
- ispitivanja na strane materijale prema potrebi,
- prema potrebi sva druga dodatna ispitivanja u skladu s općom monografijom Europske farmakopeje o biljnim tvarima ili posebnom monografijom o konkretnoj biljnoj tvari.

Moraju se navesti svi postupci tretiranja koji se koriste za suzbijanje kontaminacije gljivicama odnosno mikrobiološke kontaminacije ili drugih infestacija.

Specifikacije moraju sadržavati pojedinosti o procesu, ispitivanjima i graničnim vrijednostima rezidua, prema potrebi.

- (b) Dobavljači biljnih materijala moraju se pridržavati dobre poljoprivredne i sakupljačke prakse. Proizvođač biljnog veterinarskog lijeka provodi reviziju dobavljača u skladu s načelima upravljanja rizikom u kakvoći. Ta se revizija može povjeriti vanjskih izvršiteljima.

I.5. Poduzimaju se sljedeće mjere opreza u pogledu prostora za skladištenje biljnih materijala koji se koriste u proizvodnji veterinarskih lijekova:

- (a) provode se djelotvorne mjere za sprečavanje širenja kukaca, drugih životinja ili mikroorganizama unesenih s biljnom tvari, fermentacije ili razvoja plijesni te unakrsne kontaminacije. Za karantenu ulaznih biljnih tvari i odobrene biljne tvari koriste se odvojeni zatvoreni prostori;
- (b) skladišni prostori moraju biti dobro prozračeni, a spremnici moraju biti smješteni tako da omogućuju slobodnu cirkulaciju zraka;
- (c) prema potrebi definiraju se i prate posebni uvjeti vlažnosti, temperature ili zaštite od svjetlosti.

I.6. Identitet i kakvoća biljnih materijala i biljnih lijekova određuju se u skladu s relevantnim važećim europskim smjernicama o kakvoći i specifikacijama za biljne lijekove i tradicionalne biljne lijekove ili, ako je to relevantno, u skladu sa zahtjevima relevantnih monografija Europske farmakopeje.

I.7. U uputama za obradu navode se različite operacije koje treba provesti na biljnoj tvari, kao što su čišćenje, sušenje, drobljenje i prosijavanje, uključujući vrijeme i temperature sušenja, te metode za kontrolu veličine reza ili veličine čestica. Sastavljaju se pisane upute i vodi se evidencija da bi se osiguralo da se svaki spremnik biljne tvari pažljivo pregleda kako bi se otkrilo patvorenje ili zamjena, ili prisutnost stranih tvari kao što su metalni ili stakleni komadi, dijelovi ili izmet životinja, kamenje i pijesak ili trulež i znakovi raspadanja.

U uputama za obradu opisuje se i sigurnosno prosijavanje ili druge metode uklanjanja stranih materijala i odgovarajući postupci čišćenja/selekcije biljnog materijala prije skladištenja odobrene biljne tvari ili prije početka proizvodnje.

Upute za proizvodnju biljnog pripravka sadržavaju pojedinosti o otapalu, vremenu i temperaturi ekstrakcije te informacije o svim fazama koncentriranja i korištenim metodama.

I.8. Ako se tijekom obrade (uključujući uzorkovanje) stvara prašina, mora se uzeti u obzir ekstrakcija prašine ili upotreba namjenskih prostora ili drugih sredstava kako bi se spriječila unakrsna kontaminacija i olakšalo čišćenje.

I.9. Oprema i materijali za filtriranje koji se koriste u proizvodnom procesu moraju biti kompatibilni s ekstrakcijskim otapalom kako bi se spriječilo ispuštanje ili nepoželjna apsorpcija tvari koja bi mogla utjecati na proizvod.

- I.10. Budući da su tvari u ljekovitom bilju odnosno biljne tvari u prirodi heterogene, provode se sljedeće mjere u pogledu uzorkovanja:
- (a) za svaku seriju mora postojati zasebna dokumentacija;
  - (b) potreban je referentni uzorak biljnog materijala, posebno u slučajevima kad biljna tvar nije opisana u Europskoj farmakopeji ili drugoj farmakopeji države članice. Ako se upotrebljavaju prašci, potrebni su uzorci nemljevenog biljnog materijala.
- I.11. Osoblje za kontrolu kakvoće mora imati posebno stručno znanje i iskustvo u području biljnih tvari, biljnih pripravaka i/ili biljnih lijekova kako bi moglo provoditi testove za identifikaciju i prepoznati patvorenje, prisutnost gljivica, infestacije, neujednačenost u isporuci sirovina itd.

## II. VETERINARSKI LIJEKOVI KOJI SE DODAJU LJEKOVITOJ HRANI ZA ŽIVOTINJE

- II.1. Budući da proizvodnja ljekovitih premiksa zahtijeva velike količine biljnih tvari koje će vjerojatno privući kukce i glodavce, posebno je važno osigurati da su prostori projektirani, opremljeni i da se njima upravlja tako da se rizik od ulaska tih nametnika svede na najmanju moguću mjeru. Uspostavljaju se napredni sustavi za suzbijanje štetnika kako bi se njihov ulazak pratio i sveo na najmanju moguću mjeru te kako bi se prema potrebi poduzele mjere.
- II.2. Zbog velike količine prašine koja nastaje tijekom proizvodnje materijala u rasutom stanju za premikse, mora se posebno spriječiti unakrsna kontaminacija i olakšati čišćenje, primjerice ugradnjom zatvorenih sustava prijenosa i ekstrakcijom prašine kad god je to moguće. Međutim, i uz takve sustave i dalje je potrebno redovito čistiti proizvodne prostore.
- II.3. Dijelovi procesa koji bi mogli znatno štetno utjecati na stabilnost djelatnih sastojaka (npr. upotreba pare u proizvodnji peleta) provode se ujednačeno iz svake serije.
- II.4. Kad god je to moguće, proizvodnja premiksa obavlja se u namjenskim prostorima koji, ako je izvedivo, nisu dio glavnog proizvodnog pogona. Druga je mogućnost da takvi namjenski prostori budu omeđeni sigurnosnom zonom kako bi se rizik od kontaminacije drugih proizvodnih područja sveo na najmanju moguću mjeru.

## III. VETERINARSKI LIJEKOVI PROTIV EKTOPARAZITA

Veterinarski lijekovi protiv ektoparazita za vanjsku primjenu na životinjama mogu se proizvoditi i puniti kampanjski u prostorima namijenjenima za pesticide. Međutim, druge kategorije veterinarskih lijekova ne smiju se proizvoditi u tim prostorima.

## IV. TEKUĆINE, KREME I MASTI

Budući da tekućine, kreme i masti mogu biti posebno osjetljive na mikrobiološku kontaminaciju i druge vrste kontaminacije tijekom proizvodnje, moraju se razmotriti sljedeće mjere:

- (a) preporučuje se upotreba zatvorenih sustava za obradu i prijenos. Ako su proizvodi ili otvoreni čisti spremnici izloženi okolišu, mora postojati djelotvorno prozračivanje filtriranim zrakom;
- (b) rezervoari, spremnici, cjevovodi i pumpe moraju biti projektirani i ugrađeni na način koji olakšava čišćenje. Posebno, oprema mora sadržavati što je moguće manje slijepih vodova ili mjesta na kojima se mogu skupljati ostaci i tako potaknuti razvoj mikroba;
- (c) izbjegava se upotreba staklenog pribora kad god je to moguće. Visokokvalitetni nehrđajući čelik često je preferirani materijal za dijelove koji dolaze u kontakt s proizvodom;

- (d) mora se navesti i pratiti kemijska i mikrobiološka kakvoća vode koja se koristi u proizvodnji. Vodovodni sustavi moraju se redovito održavati kako bi se spriječio razvoj mikroba. Nakon kemijske sanitizacije vodovodnih sustava primjenjuje se validirani postupak ispiranja kako bi se osiguralo da je sanitizacijsko sredstvo djelotvorno uklonjeno;
- (e) materijali za koje je vjerojatno da će ispuštati vlakna ili druge kontaminante, primjerice kartonske ili drvene palete, ne smiju se unositi u prostore u kojima su izloženi proizvodi ili čisti spremnici;
- (f) tijekom punjenja mora se očuvati homogenost mješavina ili suspenzija. Na početku procesa punjenja, nakon zaustavljanja i na kraju procesa posebno se vodi računa o održavanju homogenosti;
- (g) ako gotovi proizvod nije odmah zapakiran, moraju se odrediti i poštovati maksimalno trajanje i uvjeti skladištenja.

## V. MEDICINSKI PLINOVİ

### V.1. Područje primjene

U ovom se odjeljku utvrđuju dodatni zahtjevi koji se primjenjuju na proizvodnju veterinarskih lijekova koji sadržavaju medicinske plinove. Za potrebe ovog odjeljka pojam „plin” obuhvaća sve tvari koje su potpuno u plinovitom stanju pri 1,013 bara i +20 °C ili čiji je tlak pare veći od 3 bara pri +50 °C.

U iznimnom slučaju kontinuirane proizvodnje, kad plin nije moguće skladištiti između faze proizvodnje djelatne tvari i faze proizvodnje lijeka, ova Uredba primjenjuje se na cjelokupni proces (od polaznih materijala djelatne tvari do gotovog lijeka).

### V.2. Osoblje

Osoblje mora proći posebnu izobrazbu o opasnostima povezanim s tim proizvodima. U programe izobrazbe moraju biti uključeni vozači kamiona cisterni i podugovoreno osoblje koje može utjecati na kakvoću medicinskih plinova (na primjer osoblje zaduženo za održavanje boca <sup>(1)</sup> ili ventila).

### V.3. Prostori

V.3.1. Boce i pokretne kriogene posude <sup>(2)</sup> provjeravaju se, pripremaju, pune i skladište u prostorima odvojenima od prostora za nemedicinske plinove te se ne smiju prenositi iz jednog prostora u drugi. Međutim, prihvatljivo je provjeravati, pripremati, puniti i skladištiti druge plinove u istim prostorima, pod uvjetom da se to provodi u skladu s dobrom proizvođačkom praksom.

V.3.2. Prostori moraju biti projektirani tako da osiguraju odvojene označene prostore za različite plinove i jasnu identifikaciju i odvajanje boca / pokretnih kriogenih posuda u različitim fazama obrade (npr. „za provjeru” „za punjenje”, „karantena”, „certificirano”, „odbijeno” „pripremljene pošiljke”). Metoda za postizanje tih različitih razina odvajanja ovisit će o prirodi, opsegu i složenosti cjelokupne operacije. Mogu se koristiti označene podne površine, pregrade, barijere, znakovi, oznake ili druga adekvatna sredstva.

V.3.3. Boce / kućne kriogene posude <sup>(3)</sup> (bez obzira na to jesu li prazne nakon sortiranja ili održavanja ili su napunjene) moraju se skladištiti u natkrivenom prostoru i zaštititi od nepovoljnih vremenskih uvjeta. Napunjene boce / pokretne kriogene posude skladište se na način koji osigurava da budu isporučene čiste, u skladu s okruženjem u kojem će se koristiti.

<sup>(1)</sup> Za potrebe ovog odjeljka „boca” znači spremnik, obično cilindričnog oblika, prikladan za stlačenje, ukapljeni ili otopljeni plin, opremljen napravom za regulaciju spontanog istjecanja plina pri atmosferskom tlaku i sobnoj temperaturi.

<sup>(2)</sup> Za potrebe ovog odjeljka „pokretna kriogena posuda” znači pokretni toplinski izolirani spremnik namijenjen održavanju sadržaja u tekućem stanju. Ovaj termin ne obuhvaća cisterne.

<sup>(3)</sup> Za potrebe ovog odjeljka „kućna kriogena posuda” znači pokretna kriogena posuda namijenjena za čuvanje tekućeg kisika i primjenu plinovitog kisika u domu pacijenta.

- V.3.4. Moraju se poštovati posebni uvjeti skladištenja propisani odobrenjem za stavljanje u promet (npr. za mješavine plinova kod kojih pri smrzavanju dolazi do razdvajanja faza).

#### V.4. Oprema

- V.4.1. Oprema mora biti projektirana tako da osigurava da se odgovarajući spremnik napuni odgovarajućim plinom <sup>(4)</sup>. Između cjevovoda kojima se prenose različiti plinovi u pravilu ne smiju postojati križni spojevi. Ako su takvi spojevi potrebni (npr. kod opreme za punjenje mješavina), u okviru procesa kvalifikacije mora se osigurati da ne postoji rizik od unakrsne kontaminacije između različitih plinova. Osim toga, razvodnici <sup>(5)</sup> moraju biti opremljeni posebnim priključcima. Upotreba priključaka koji ispunjavaju različite norme na istom mjestu punjenja mora se pažljivo kontrolirati, kao i upotreba adaptera koji mogu biti potrebni za zaobilaženje određenih sustava priključka za punjenje.
- V.4.2. Rezervoari <sup>(6)</sup> i cisterne <sup>(7)</sup> moraju biti namijenjeni za jedan plin i definiranu kakvoću plina. Međutim, medicinski plinovi mogu se skladištiti ili prevoziti u istim rezervoarima / spremnicima za privremeno skladištenje / cisternama kao isti nemedicinski plinovi, pod uvjetom da je kakvoća nemedicinskog plina barem jednaka kakvoći medicinskog plina, da se poštuju standardi dobre proizvođačke prakse i da je takav pristup opravdan u skladu s načelima upravljanja rizikom u kakvoći.
- V.4.3. Zajednički sustav za dovod plina u razvodnike za medicinski i nemedicinski plin prihvatljiv je samo ako postoji validirana metoda za sprečavanje povrata iz voda za nemedicinski plin u vod za medicinski plin.
- V.4.4. Razvodnici za punjenje moraju biti namijenjeni za samo jedan medicinski plin ili određenu mješavinu medicinskih plinova. U iznimnim slučajevima, punjenje nemedicinskih plinova putem razvodnika za medicinske plinove može biti prihvatljivo ako je propisno opravdano i kontrolirano. U tim slučajevima kakvoća nemedicinskog plina mora biti barem jednaka potrebnoj kakvoći medicinskog plina te se moraju održavati standardi dobre proizvođačke prakse. U takvim slučajevima punjenje se obavlja kampanjski.
- V.4.5. Postupci popravka i održavanja (uključujući čišćenje i <sup>(8)</sup> ispiranje) opreme ne smiju negativno utjecati na kakvoću medicinskih plinova. U postupcima se posebno opisuju mjere koje treba poduzeti nakon popravaka i održavanja kojima je prekinuta cjelovitost sustava. Konkretno, prije nego što se oprema pusti u upotrebu, mora se dokazati da nije kontaminirana u mjeri koja bi mogla negativno utjecati na kakvoću gotovog proizvoda. O tome se mora voditi evidencija.
- V.4.6. U postupku se opisuju mjere koje treba poduzeti kad se cisterna ponovno počne koristiti za isporuku medicinskog plina (nakon prijevoza nemedicinskog plina pod uvjetima iz odjeljka V.4.2. ili nakon održavanja), što uključuje odgovarajuća analitička ispitivanja.

#### V.5. Dokumentiranje

- V.5.1. Podaci iz evidencije za svaku seriju medicinskih plinova moraju omogućiti da je svaki napunjeni spremnik sljediv u pogledu bitnih aspekata relevantnih postupaka punjenja. Prema potrebi upisuje se sljedeće:

- naziv proizvoda,
- broj serije,

<sup>(4)</sup> Za potrebe ovog odjeljka „spremnik” znači kriogena posuda (rezervoar, cisterna ili druga vrsta pokretne kriogene posude), boca, skup boca ili druga vrsta pakiranja koja je u izravnom kontaktu s plinom.

<sup>(5)</sup> Za potrebe ovog odjeljka „razvodnik” znači oprema ili uređaj koji omogućuje istovremeno pražnjenje ili punjenje jedne ili više plinskih boca.

<sup>(6)</sup> Za potrebe ovog odjeljka „rezervoar” znači statički toplinski izolirani spremnik namijenjen skladištenju ukapljenog ili kriogenog plina. Osim naziva rezervoar može se koristiti i naziv „fiksna kriogena posuda”.

<sup>(7)</sup> Za potrebe ovog odjeljka „cisterna” znači toplinski izolirani spremnik pričvršćen za vozilo namijenjen prijevozu ukapljenog ili kriogenog plina.

<sup>(8)</sup> Za potrebe ovog odjeljka „ispiranje” znači uklanjanje preostalog plina iz spremnika/sustava prvo stlačivanjem, a zatim ispuštanjem plina za ispiranje do 1,013 bara.

- datum i vrijeme punjenja,
- identitet osoba koje provode svaku bitnu fazu (npr. priprema linije, prijem, priprema prije punjenja, punjenje itd.),
- referentni brojevi serija za plinove koji se pune, uključujući njihov status,
- korištena oprema (npr. razvodnik za punjenje),
- broj boca / pokretnih kriogenih posuda prije punjenja, uključujući pojedinačne identifikacijske oznake i vodenu zapreminu,
- operacije obavljene prije punjenja,
- ključni parametri za osiguravanje ispravnog punjenja u standardnim uvjetima,
- rezultati odgovarajućih provjera kojima se osigurava da su boce / pokretne kriogene posude napunjene,
- primjerak oznake serije,
- specifikacija gotovog proizvoda i rezultati ispitivanja za kontrolu kakvoće (uključujući upućivanje na status umjeravanja ispitne opreme),
- količina odbijenih boca / pokretnih kriogenih posuda i njihove pojedinačne identifikacijske oznake i razlozi odbijanja,
- pojedinosti o svim problemima ili neuobičajenim događajima i potpisano odobrenje za svako odstupanje od uputa za punjenje,
- datirana i potpisana izjava kvalificirane osobe o potvrđivanju.

V.5.2. Vodi se evidencija za svaku seriju plina koja se namjerava isporučiti u rezervoare u zdravstvenim ustanovama. Ta evidencija prema potrebi sadržava sljedeće podatke:

- naziv proizvoda,
- broj serije,
- identifikacijsku oznaku rezervoara,
- datum i vrijeme punjenja,
- identitet osoba koje obavljaju punjenje rezervoara (cisterne),
- upućivanje na cisternu (rezervoar) za opskrbu, upućivanje na izvorni plin, prema potrebi,
- relevantne pojedinosti o postupku punjenja,
- specifikaciju gotovog proizvoda i rezultate ispitivanja za kontrolu kakvoće (uključujući upućivanje na status umjeravanja ispitne opreme),
- pojedinosti o svim problemima ili neuobičajenim događajima i potpisano odobrenje za svako odstupanje od uputa za punjenje,
- datiranu i potpisanu izjavu kvalificirane osobe o potvrđivanju.

**V.6. Proizvodnja**

V.6.1. Prijenos i isporuka kriogenog i ukapljenog plina <sup>(9)</sup> obavlja se u skladu sa sljedećim zahtjevima:

- (a) prijenos kriogenog ili ukapljenog plina iz primarnog mjesta skladištenja, uključujući kontrole prije prijenosa, mora biti u skladu s validiranim postupcima koji sprečavaju mogućnost kontaminacije. Prijenosni vodovi moraju biti opremljeni nepovratnim ventilima <sup>(10)</sup> ili drugim prikladnim alternativama. Fleksibilni priključci, spojna crijeva i konektori moraju se prije upotrebe isprati odgovarajućim plinom;
- (b) prijenosna crijeva koja se koriste za punjenje rezervoara i cisterni moraju biti opremljena odgovarajućim priključcima za određeni proizvod. Upotreba adaptera koji omogućuju priključenje rezervoara i cisterni koji nisu namijenjeni za iste plinove mora se adekvatno kontrolirati;
- (c) isporuke plina mogu se puniti u rezervoare koji sadržavaju istu definiranu kakvoću plina pod uvjetom da se ispita uzorak kako bi se osiguralo da je kakvoća isporučenog plina prihvatljiva. Taj se uzorak može uzeti iz plina koji se isporučuje ili iz napunjenog spremnika nakon isporuke;
- (d) spremnici koje kupci zadržavaju u svojim prostorima pune se u skladu s odjeljkom V.7.3.

V.6.2. Punjenje i označivanje boca i pokretnih kriogenih posuda obavljaju se u skladu sa sljedećim zahtjevima:

- (a) prije punjenja boca i pokretnih kriogenih posuda, određuje se serija plina te se kontrolira u skladu sa specifikacijama i odobrava za punjenje;
- (b) u slučaju kontinuiranih procesa provode se odgovarajuće procesne kontrole kako bi se osigurala sukladnost plina sa specifikacijama;
- (c) boce, pokretne kriogene posude i ventili moraju biti u skladu s odgovarajućim tehničkim specifikacijama i relevantnim zahtjevima iz odobrenja za stavljanje u promet. Moraju biti namijenjeni za samo jedan medicinski plin ili određenu mješavinu medicinskih plinova. Boce moraju biti označene bojama u skladu s odgovarajućim normama. Poželjno je da budu opremljeni ventilima za održavanje minimalnog tlaka <sup>(11)</sup> s nepovratnim mehanizmom kako bi se postigla odgovarajuća zaštita od kontaminacije;
- (d) boce, pokretne kriogene posude i ventili provjeravaju se prije prve upotrebe u proizvodnji i pravilno se održavaju. Ako se koriste medicinski proizvodi s oznakom CE, održavanje mora biti u skladu s uputama proizvođača;
- (e) provjere i aktivnosti održavanja ne smiju utjecati na kakvoću i sigurnost lijeka. Voda koja se koristi za ispitivanje boca hidrostatičkim tlakom mora biti barem kakvoće za piće;
- (f) u okviru provjera i aktivnosti održavanja boce se moraju iznutra vizualno pregledati prije ugradnje ventila kako bi se osiguralo da nisu kontaminirane vodom ili drugim kontaminantima. To je posebno kad su boce nove i prvi put se koriste za medicinski plin, nakon svakog zakonski propisanog ispitivanja hidrostatičkim tlakom ili istovrijednog ispitivanja pri kojem se ventil uklanja, ili kad se zamjenjuje ventil;

<sup>(9)</sup> Za potrebe ovog odjeljka „ukapljeni plin” znači plin koji je u pakiranju za prijevoz djelomično u tekućem (ili krutom) stanju pri temperaturi većoj od –50° C.

<sup>(10)</sup> Za potrebe ovog odjeljka „nepovratni ventil” znači ventil koji omogućuje protok samo u jednom smjeru.

<sup>(11)</sup> Za potrebe ovog odjeljka „ventil za održavanje minimalnog tlaka” znači ventil boce koji nakon upotrebe održava u plinskoj boci pozitivan tlak iznad atmosferskog tlaka kako bi se spriječila kontaminacija unutrašnjosti boce.

- (g) nakon ugradnje ventil se mora zatvoriti kako bi se spriječila bilo kakva kontaminacija boce. Ako postoji sumnja u stanje unutrašnjosti boce, ventil se mora ukloniti, a boca iznutra pregledati kako bi se osiguralo da nije kontaminirana;
- (h) za održavanje i popravak boca, pokretnih kriogenih posuda i ventila odgovoran je proizvođač lijeka. Ako se održavanje i popravak podugovore, izvode ih samo odobreni podugovaratelji, za što se moraju sklopiti ugovori, uključujući tehničke specifikacije. Mora se provesti revizija podugovaratelja kako bi se osiguralo održavanje odgovarajućih standarda;
- (i) uspostavlja se sustav kojim se osigurava sljedivost boca, pokretnih kriogenih posuda i ventila;
- (j) prije punjenja treba provesti sljedeće provjere:

- u slučaju boca provjerava se, u skladu s utvrđenim postupkom, je li u svakoj boci prisutan pozitivni rezidualni tlak.

Ako je boca opremljena ventilom za održavanje minimalnog tlaka, a nema naznaka pozitivnog rezidualnog tlaka, provjerava se je li rad ventila ispravan. Ako se pokaže da ventil ne radi ispravno, na boci se provodi popravak.

Ako boca nije opremljena ventilom za održavanje minimalnog tlaka i nema pozitivnog rezidualnog tlaka, boca se mora odvojiti radi provođenja dodatnih mjera kako bi se osiguralo da nije kontaminirana vodom ili drugim kontaminantima. Mogu se primijeniti druge mjere kao što je unutarnji vizualni pregled nakon kojeg slijedi čišćenje validiranom metodom,

- provjerava se jesu li uklonjene sve oznake iz prethodne serije,
  - provjerava se jesu li oštećene oznake proizvoda uklonjene i zamijenjene,
  - obavlja se vanjski vizualni pregled svake boce, pokretne kriogene posude i ventila na udubljenja, oštećenja pri zavarivanju, krhotine, druga oštećenja i kontaminaciju uljem ili mastima. Prema potrebi provodi se čišćenje,
  - za svaku bocu ili pokretnu kriogenu posudu provjerava se odgovara li njezin izlazni spoj vrsti plina,
  - provjerava se datum sljedećeg ispitivanja ventila (ako je ventile potrebno periodično ispitati),
  - provjerava se jesu li provedena i još uvijek valjana sva ispitivanja boca ili pokretnih kriogenih posuda koja su propisana nacionalnim ili međunarodnim propisima (npr. ispitivanje hidrostatskim tlakom ili istovrijedno ispitivanje za boce),
  - provjerava se je li svaka boca označena bojom kako je navedeno u odobrenju za stavljanje u promet (označavanje bojama propisano odgovarajućim nacionalnim/međunarodnim normama);
- (k) boce koje su vraćene radi ponovnog punjenja pripremaju se pažljivo kako bi se rizik od kontaminacije sveo na najmanju moguću mjeru, u skladu s postupcima utvrđenima u odobrenju za stavljanje u promet. Ti se postupci, koji uključuju postupke pražnjenja <sup>(12)</sup> i/ili ispiranja, moraju validirati <sup>(13)</sup>;
  - (l) pokretne kriogene posude koje su vraćene radi ponovnog punjenja pripremaju se pažljivo kako bi se rizik od kontaminacije sveo na najmanju moguću mjeru, u skladu s postupcima utvrđenima u odobrenju za stavljanje u promet. Pokretne posude bez rezidualnog tlaka pripremaju se validiranom metodom;

<sup>(12)</sup> Za potrebe ovog odjeljka „pražnjenje” znači uklanjanje preostalog plina iz spremnika/sustava do razine tlaka niže od 1,013 bara s pomoću vakuumske sustava.

<sup>(13)</sup> Za stlačene plinove maksimalna teoretska razina nečistoća treba iznositi 500 ppm v/v za tlak punjenja od 200 bara pri 15 °C (i istovrijedno za druge tlakove punjenja).

- (m) odgovarajućim se provjerama utvrđuje jesu li su boce / pokretne kriogene posude ispravno napunjene;
- (n) svaka napunjena boca ispituje se na istjecanje plina odgovarajućom metodom prije postavljanja plombe protiv neovlaštenog otvaranja. Ispitnom metodom ne smije se unijeti nikakva kontaminacija u izlaz ventila i, ako je primjenjivo, ona se mora provesti nakon uzimanja uzorka za ispitivanje kakvoće;
- (o) na ventile boca nakon punjenja mora se postaviti pokrov kako bi se izlazi zaštitili od kontaminacije. Na boce i pokretne kriogene posude postavlja se plomba protiv neovlaštenog otvaranja;
- (p) svaka boca ili pokretna kriogena posuda mora se označiti. Broj serije i rok valjanosti mogu biti navedeni na zasebnoj oznaci;
- (q) u slučaju medicinskih plinova proizvedenih miješanjem dvaju ili više različitih plinova (u vodovima prije punjenja ili izravno u bocama), proces miješanja mora se validirati kako bi se osiguralo da su plinovi pravilno pomiješani u svakoj boci i da je smjesa homogena.

## V.7. Kontrola kakvoće

V.7.1. U slučaju boca plan uzorkovanja i analiza koje treba provesti moraju ispunjavati sljedeće zahtjeve, osim ako je drukčije navedeno u odobrenju za stavljanje u promet:

- (a) u slučaju da se boce pune jednim medicinskim plinom putem razvodnika za više boca, svaki put kad se boce promijene na razvodniku ispituje se identitet i sastav plina iz najmanje jedne boce iz svakog ciklusa punjenja putem razvodnika;
- (b) ako se boce pune pojedinačno jednim medicinskim plinom, ispituje se identitet i sadržaj plina iz najmanje jedne boce iz svakog neprekinutog ciklusa punjenja. Primjer neprekinutog ciklusa punjenja je proizvodnja u jednoj smjeni u kojoj radi isto osoblje i koristi se ista oprema i serija plina koji se puni;
- (c) u slučaju medicinskog plina proizvedenog miješanjem dvaju ili više plinova u boci iz istog razvodnika, plin iz svake boce ispituje se na identitet i sadržaj svakog plina koji čini mješavinu. U slučaju pomoćnih tvari, ako postoje, ispitivanje identiteta može se provesti na jednoj boci po ciklusu punjenja putem razvodnika (ili po neprekinutom ciklusu punjenja ako se boce pune pojedinačno). Prihvatljivo je ispitati manji broj boca ako se koristi validirani automatizirani sustav za punjenje;
- (d) u slučaju plinova pomiješanih prije punjenja moraju se slijediti ista načela kao i za pojedinačne plinove ako se provodi kontinuirano *in-line* ispitivanje mješavine za punjenje. Ako se ne provodi kontinuirano *in-line* ispitivanje mješavine za punjenje, u slučaju plinova pomiješanih prije punjenja mora se slijediti isto načelo kao i za medicinske plinove proizvedene miješanjem plinova u bocama.

Mora se provesti ispitivanje sadržaja vode, osim ako je opravdan drukčiji pristup.

V.7.2. Završno testiranje na pokretnim kriogenim posudama uključuje ispitivanje sadržaja i identiteta za svaku posudu, osim ako je u odobrenju za stavljanje u promet navedeno drukčije. Ispitivanje po serijama prihvatljivo je samo ako je dokazano da plin koji je ostao u svakoj posudi zadržao svoja kritična svojstva prije ponovnog punjenja.

V.7.3. Kriogene posude koje zadržavaju kupci (cisterne u zdravstvenim ustanovama ili kućne kriogene posude) i koje se pune iz namjenskih cisterni ne moraju se uzorkovati nakon punjenja pod uvjetom da je pri isporuci priložen certifikat o analizi sadržaja cisterne. Međutim, mora se dokazati da je specifikacija plina u posudama ostala ista tijekom uzastopnih punjenja.

V.7.4. Referentni uzorci i zadržani uzorci nisu potrebni, osim ako je drukčije određeno. Kontinuirana ispitivanja stabilnosti nisu potrebna ako su početna ispitivanja stabilnosti zamijenjena bibliografskim podacima <sup>(14)</sup>.

<sup>(14)</sup> Upute CPMP/QWP/1719/00.

VI. STLAČENI PRIPRAVCI U OBLIKU AEROSOLA ZA INHALIRANJE S ODMJERNIM DOZAMA

VI.1. **Općenito**

VI.1.1. Proizvodnja stlačenih veterinarskih lijekova u obliku aerosola za inhaliranje s odmjernim ventilima obavlja se u uvjetima u kojima su mikrobiološka kontaminacija i kontaminacija česticama svedene na najmanju moguću mjeru.

VI.1.2. Posebno je važno osigurati kvalitetu komponenti ventila, a u slučaju suspenzija i ujednačenost.

VI.2. **Prostori i oprema**

VI.2.1. Kad god je to moguće, proizvodnja i punjenje provode se u zatvorenom sustavu.

VI.2.2. Ako su proizvodi ili čiste komponente izloženi, u prostor se mora dovoditi filtrirani zrak te on mora ispunjavati zahtjeve za okoliš najmanje klase D i u njega se mora ulaziti kroz zračnu komoru.

VI.3. **Proizvodnja i kontrola kakvoće**

VI.3.1. Specifikacije, uzorkovanje i ispitivanje odmjernih ventila moraju biti prilagođeni njihovoj složenosti.

VI.3.2. Proizvođač ventila mora biti podvrgnut reviziji sukladnosti sa zahtjevima u pogledu kakvoće.

VI.3.3. Sve tekućine (npr. tekuća ili plinovita pogonska goriva) filtriraju se kako bi se uklonile čestice veće od 0,2 mikrona. Ako je moguće, razmatra se dodatno filtriranje neposredno prije punjenja.

VI.3.4. Spremnici i ventili moraju se očistiti primjenom validiranog postupka koji je primjeren za namjenu proizvoda kako bi se osigurala odsutnost bilo kakvih kontaminanata kao što su pomoćne tvari u procesu proizvodnje (npr. maziva) ili neželjeni mikrobiološki kontaminanti. Nakon čišćenja ventili se drže u čistim zatvorenim spremnicima i poduzimaju se mjere opreza kako ne bi došlo do kontaminacije tijekom sljedećeg rukovanja, npr. pri uzimanju uzoraka. Spremnici se stavljaju na liniju za punjenje u čistom stanju ili se čiste na liniji neposredno prije punjenja.

VI.3.5. Poduzimaju se mjere opreza kako bi suspenzija bila ujednačena na mjestu punjenja tijekom cijelog procesa punjenja.

VI.3.6. Ako se postupak punjenja odvija u dvije faze, potrebno je osigurati ispravnu težinu u obje faze kako bi se postigao ispravan sastav. Zato se preporučuje stopostotna provjera težine u svakoj fazi.

VI.3.7. Nakon punjenja provode se kontrole kako bi se zajamčilo da ne dolazi do neželjenog istjecanja. Ispitivanje istjecanja provodi se na način kojim se sprečava mikrobiološka kontaminacija ili zadržavanje vlage.

## PRILOG IV.

## RAČUNALNI SUSTAVI

## I. PODRUČJE PRIMJENE

Zahtjevi utvrđeni u ovom Prilogu primjenjuju se na računalne sustave koji se upotrebljavaju u vezi s proizvodnjom veterinarskih lijekova u mjeri u kojoj se na tu upotrebu primjenjuje dobra proizvođačka praksa. Zahtjevi iz ovog Priloga ne odnose se na upotrebu računalnih sustava na mjestima proizvodnje za svrhe koje nisu povezane s farmaceutskim sustavom kakvoće (npr. kadrovska pitanja, komercijalne svrhe itd.).

## II. OPĆI ZAHTJEVI

- II.1. Informatička infrastruktura <sup>(1)</sup> koja se koristi u proizvodnji veterinarskih lijekova mora se kvalificirati. Sve povezane softverske aplikacije se validiraju. Opseg validacije temelji se na načelima upravljanja rizikom uzimajući u obzir potrebu da se osigura kakvoća proizvoda i cjelovitost podataka.
- II.2. Povjeravanje vanjskim izvršiteljima zadaća/operacija povezanih s instalacijom, konfiguracijom, validacijom, održavanjem ili modifikacijom računalnog sustava ili bilo koje druge povezane usluge ili obrade podataka provodi se na temelju pisanog ugovora u kojem su jasno definirane odgovornosti svake strane.
- II.3. Prikladnost ugovaratelja (prema potrebi i putem revizija) procjenjuje se primjenom načela upravljanja rizicima.
- II.4. Proizvođač pregledava dokumentaciju dostavljenu s komercijalno dostupnim proizvodima kako bi provjerio jesu li ispunjeni korisnički zahtjevi.
- II.5. Dobavljači softvera koji je posebno razvijen/prilagođen za upotrebu u proizvodnom procesu moraju biti kvalificirani. Prema potrebi i na zahtjev inspektora proizvođač veterinarskih lijekova mora moći predočiti informacije iz sustava kvalitete dobavljača ili subjekta koji je razvio softver. Ugovorni sporazumi između dobavljača softvera i proizvođača veterinarskih lijekova moraju sadržavati odgovarajuće odredbe kojima se to omogućuje.

## III. RAZVOJNA FAZA

- III.1. Proizvođač poduzima sve razumne mjere kako bi osigurao da je sustav prikladan za osiguravanje kakvoće proizvoda, dosljednosti proizvodnog procesa i usklađenosti s ciljevima farmaceutskog sustava kakvoće.
- III.2. Specifikacije korisničkih zahtjeva sadržavaju opis potrebnih funkcija računalnog sustava i temelje se na načelima procjene rizika. Specifikacije korisničkih zahtjeva moraju biti sljedeće tijekom cijelog životnog ciklusa računalnog sustava.
- III.3. Standardi, protokoli, kriteriji prihvatljivosti, postupci i evidencije moraju se opravdati na temelju procjene rizika.
- III.4. Dokumentacija o validaciji i izvješća obuhvaćaju relevantne faze cijelog životnog ciklusa. Dokumentacija o validaciji uključuje evidenciju o kontroli promjena (ako je primjenjivo) i izvješća o svim odstupanjima uočenima tijekom postupka validacije.
- III.5. Uspostavlja se postupak za validaciju personaliziranih ili prilagođenih računalnih sustava kojim se osigurava formalno ocjenjivanje i izvješćivanje o parametrima kvalitete i performansi za sve faze životnog ciklusa sustava.

<sup>(1)</sup> Za potrebe ovog Priloga „informatička infrastruktura” znači hardver i softver koji su potrebni za funkcioniranje sustava (npr. mrežni softver i operativni sustavi).

- III.6. Mora se dokazati prikladnost ispitnih postupaka i scenarija. U obzir se uzimaju granične vrijednosti parametara sustava (procesa), granične vrijednosti podataka i postupanje a pogreškama. Ako se upotrebljavaju automatizirani ispitni alati, treba procijeniti njihovu prikladnost, uključujući okruženje u kojem se provodi ispitivanje.
- III.7. Ako se podaci prenose u drugi podatkovni format ili sustav, provjerava se da u procesu migracije nije došlo do promijene podataka (vrijednosti ili značenja).
- IV. OPERATIVNA FAZA
- IV.1. Vodi se i ažurira popis (inventar) svih relevantnih sustava i njihovih funkcionalnosti. U slučaju kritičnih sustava, opis sustava mora sadržavati pojedinosti o fizičkim i logičkim rješenjima, protoku podataka i sučeljima s drugim sustavima ili procesima, svim hardverskim i softverskim preduvjetima te sigurnosnim mjerama.
- IV.2. Računalni sustavi koji elektronički razmjenjuju podatke s drugim sustavima imaju odgovarajuće ugrađene provjere za ispravan i siguran unos i obradu podataka.
- IV.3. U slučaju kritičnih podataka koji se unose ručno provodi se dodatna provjera točnosti podataka. Tu provjeru može obaviti druga osoba ili se može provesti validiranim elektroničkim putem. Kritičnost i moguće posljedice pogrešnih ili pogrešno unesenih podataka rješavaju se u skladu s načelima upravljanja rizikom.
- IV.4. Podaci moraju biti zaštićeni od oštećenja fizičkim i elektroničkim sredstvima. Osigurava se čitljivost i točnost pohranjenih podataka te njihova dostupnost tijekom cijelog razdoblja čuvanja.
- IV.5. Redovito se izrađuju sigurnosne kopije svih relevantnih podataka. Cjelovitost i točnost sigurnosnih kopija podataka i mogućnost povrata podataka provjeravaju se tijekom validacije i povremeno prate.
- IV.6. Osigurava se mogućnost ispisa elektronički pohranjenih podataka. Evidencije potrebne za puštanje serije u promet mora biti moguće ispisati tako da bude vidljivo je li neki od podataka promijenjen u odnosu na izvorni unos.
- IV.7. Na temelju procjene rizika može biti primjereno u sustavu omogućiti izradu evidencije svih promjena koje su relevantne za dokazivanje sukladnosti s dobrom proizvođačkom praksom i brisanja („revizijski trag” koji se generira u sustavu). U slučaju promjene ili brisanja relevantnih podataka, mora se dokumentirati razlog. Revizijski tragovi moraju biti dostupni i moraju se moći konvertirati u opće razumljiv oblik i redovito se pregledavati.
- IV.8. Promjene računalnog sustava, uključujući konfiguracije sustava, provode se isključivo kontrolirano u skladu s utvrđenim postupkom.
- IV.9. Računalni sustavi periodično se evaluiraju kako bi se potvrdilo da su i dalje u valjanom stanju i u skladu sa zahtjevima utvrđenima u ovom Prilogu. Te evaluacije uključuju, prema potrebi, trenutačni raspon funkcionalnosti, zapise o odstupanjima, incidente, probleme, povijest nadogradnje, performanse, pouzdanost, sigurnost i izvješća o statusu validacije.
- IV.10. Moraju postojati fizičke ili logičke kontrole kojima se pristup računalnim sustavima i prostoru za pohranu podataka ograničava samo na ovlaštene osobe. Primjenjuju se odgovarajuće metode za sprečavanje neovlaštenog pristupa sustavu koje su razmjerne kritičnosti računalnog sustava.
- IV.11. Generiranje, promjena ili ukidanje ovlaštenja za pristup moraju se evidentirati.
- IV.12. Mora se evidentirati identitet osoba koje kreiraju, mijenjaju, potvrđuju ili brišu podatke, uključujući datum i vrijeme tih operacija.

- IV.13. Prijavljaju se i procjenjuju svi incidenti, ne samo kvarovi sustava i pogreške u podacima. U slučaju kritičnog incidenta utvrđuje se temeljni uzrok koji, prema potrebi, čini osnovu za provedbu korektivnih i preventivnih mjera.
- IV.14. Elektronički zapisi mogu se elektronički potpisati. Elektronički potpisi moraju biti trajno povezani s pripadajućom evidencijom i sadržavati vrijeme i datum kad su generirani.
- IV.15. Ako se za evidentiranje certifikacije koristi računalni sustav, taj se sustav mora osmisliti/kontrolirati na način koji osigurava da serije može potvrditi samo kvalificirana osoba.
- IV.16. U slučaju kvara sustava osigurava se kontinuitet operacija koje obavljaju računalni sustavi koji podupiru kritične procese (npr. ručnim ili drugim alternativnim sustavom). Vrijeme potrebno za stavljanje u upotrebu alternativnih sustava mora biti razmjerno rizicima. Provedene mjere dokumentiraju se i ispituju.
- IV.17. Podaci se mogu arhivirati. Provjerava se dostupnost, čitljivost i cjelovitost tih podataka. Ako je u sustav potrebno uvesti relevantne promjene (npr. računalnu opremu ili programe), mora se osigurati i ispitati mogućnost dohvaćanja podataka.
-

## PRILOG V.

## KVALIFIKACIJA I VALIDACIJA

## I. PODRUČJE PRIMJENE

Zahtjevi utvrđeni u ovom Prilogu primjenjuju se na kvalifikaciju opreme, objekata te pomoćnih i drugih sustava koji se koriste za proizvodnju veterinarskih lijekova i validaciju proizvodnog procesa. Računalni sustavi koji se koriste u proizvodnji veterinarskih lijekova validiraju se u skladu sa zahtjevima iz Priloga IV.

## II. OPĆI ZAHTJEVI

II.1. Odluke o području i opsegu kvalifikacije/validacije moraju se temeljiti na dokumentiranoj procjeni rizika. Naknadna kvalifikacija/validacija nije prihvatljiva. Podaci za potrebe kvalifikacijskih/validacijskih studija koji su dobiveni iz izvora izvan vlastitih programa proizvođača mogu se koristiti pod uvjetom da je to opravdano i da postoji dovoljno jamstvo njihove pouzdanosti za potrebe planirane kvalifikacije/validacije.

II.2. Pri kvalifikaciji i validaciji mora se uzeti u obzir životni ciklus relevantne opreme, objekata, pomoćnih i drugih sustava i veterinarskog lijeka.

II.3. Sve planirane promjene opreme, objekata, pomoćnih i drugih sustava ili proizvodnog procesa koje mogu utjecati na kakvoću veterinarskog lijeka moraju se službeno dokumentirati te se mora procijeniti njihov utjecaj na validirani status ili strategiju kontrole.

II.4. Kvalifikaciju i validaciju smije obavljati samo odgovarajuće osposobljeno osoblje koje se pridržava odobrenih postupaka, uključujući one koji se odnose na izvješćivanje. Mora se provoditi odgovarajući nadzor tijekom cijelog životnog ciklusa validacije.

II.5. Ključni elementi programa kvalifikacije i validacije mjesta proizvodnje moraju se jasno definirati i dokumentirati u glavnom planu validacije ili jednakovrijednom dokumentu, u kojem treba barem navesti ili uputiti na sljedeće:

- (a) proizvođačev općeniti pristup kvalifikaciji i validaciji;
- (b) organizacijsku strukturu, uključujući uloge i odgovornosti u aktivnostima kvalifikacije i validacije;
- (c) sažeti pregled opreme, objekata, pomoćnih i drugih sustava i proizvodnih procesa na mjestu proizvodnje i njihov status kvalifikacije/validacije;
- (d) strategiju za uvođenje izmjena („kontrola promjena”) i upravljanje odstupanjima pri kvalifikaciji i validaciji;
- (e) smjernice za sastavljanje kriterija prihvatljivosti;
- (f) dokumente kojima se potkrepljuju ili u kojima su evidentirane aktivnosti kvalifikacije i validacije;
- (g) strategiju/plan kvalifikacije i validacije opreme, objekata, pomoćnih i drugih sustava ili procesa, uključujući rekvalifikaciju, prema potrebi.

II.6. Tijekom aktivnosti kvalifikacije i validacije primjenjuje se pristup upravljanja rizikom u kakvoći. Procjene rizika prema potrebi se ponavljaju na temelju novih saznanja stečenih tijekom životnog ciklusa. Mora se dokumentirati način na koji se procjene rizika koriste da bi se potkrijepile aktivnosti kvalifikacije i validacije.

II.7. U okviru kvalifikacije i validacije moraju se provesti odgovarajuće provjere kako bi se zajamčila cjelovitost svih dobivenih podataka.

### III. DOKUMENTACIJA

- III.1. Sve dokumente sastavljene tijekom kvalifikacije i validacije mora potvrditi i odobriti odgovarajuće osoblje kako je definirano u farmaceutskom sustavu kakvoće.
- III.2. U složenim projektima kvalifikacije/validacije mora se jasno definirati odnos između dokumenata.
- III.3. Moraju se pripremiti kvalifikacijski/validacijski protokoli u kojima se definiraju kritični sustavi, atributi i parametri te povezani kriteriji prihvatljivosti.
- III.4. Dokumenti o kvalifikaciji mogu se prema potrebi kombinirati, npr. dokumenti o kvalifikaciji instalacija i kvalifikaciji operacija.
- III.5. Ako kvalifikacijske/validacijske protokole i drugu dokumentaciju dostavlja treća strana koja pruža usluge validacije, odgovarajuće osoblje na mjestu proizvodnje mora prije odobravanja potvrditi njezinu prikladnost i usklađenost s internim postupcima. Protokoli dobavljača mogu se prije primjene dopuniti dodatnom dokumentacijom / protokolima ispitivanja.
- III.6. Sve bitne izmjene odobrenog protokola tijekom provedbe (npr. kriteriji prihvatljivosti, radni parametri) dokumentiraju se kao odstupanje i moraju biti znanstveno opravdane.
- III.7. Rezultati koji ne ispunjavaju unaprijed definirane kriterije prihvatljivosti evidentiraju se kao odstupanje i moraju se temeljito istražiti. Moguće posljedice za status kvalifikacije/validacije moraju se razmotriti u izvješću.
- III.8. U izvješću treba navesti ocjenu i zaključke kvalifikacije/validacije i sažetak dobivenih rezultata na temelju kriterija prihvatljivosti. Sve daljnje izmjene kriterija prihvatljivosti moraju biti znanstveno opravdane, a u vezi s ishodom kvalifikacije/validacije mora se dati konačna preporuka.
- III.9. Službeno puštanje u sljedeću fazu postupka kvalifikacije/validacije odobrava nadležno osoblje u okviru odobrenja izvješća o kvalifikaciji/validaciji ili kao zaseban sažeti dokument. Može se dati uvjetno odobrenje za prelazak u sljedeću fazu kvalifikacije/validacije ako određeni kriteriji prihvatljivosti ili odstupanja nisu u potpunosti uzeti u obzir i ako je dokumentiranom procjenom potvrđeno da nema bitnog utjecaja na sljedeću aktivnost.

### IV. FAZE KVALIFIKACIJE OPREME, OBJEKATA I POMOĆNIH I DRUGIH SUSTAVA

- IV.1. Pri kvalifikaciji se uzimaju u obzir sve faze od prvotne izrade specifikacije korisničkih zahtjeva do krajnje upotrebe opreme, objekata ili pomoćnih i drugih sustava. Glavne faze i određeni kriteriji koji se mogu primijeniti u svakoj fazi navedeni su kao smjernice u odjeljcima od IV.2. do IV.7., a specifične faze/kriterije treba prilagoditi značajkama projekta.

#### IV.2. Specifikacija korisničkih zahtjeva

Specifikacije za opremu, objekte i pomoćne i druge sustave utvrđuju se u specifikaciji korisničkih zahtjeva ili funkcionalnoj specifikaciji. U toj fazi uvode se ključni elementi kakvoće, a svi rizici moraju se ublažiti do prihvatljive razine. Specifikacija korisničkih zahtjeva mora biti referentna točka tijekom cijelog životnog ciklusa validacije.

#### IV.3. Kvalifikacija dizajna

Kvalifikacija dizajna je dokumentirana provjera prikladnosti predloženog dizajna opreme, objekata i pomoćnih i drugih sustava za predviđenu namjenu. Kvalifikacijom dizajna dokazuje se i dokumentira usklađenost dizajna s dobrom proizvođačkom praksom. Tijekom kvalifikacije dizajna provjeravaju se zahtjevi iz specifikacije korisničkih zahtjeva.

#### IV.4. **Tvorničko ispitivanje prihvatljivosti / ispitivanje prihvatljivosti na lokaciji**

Oprema se prema potrebi može procijeniti kod dobavljača prije isporuke. To može biti posebno korisno u slučaju novih ili složenih tehnologija.

Kod dobavljača se prema potrebi prije instalacije potvrđuje da je oprema u skladu sa specifikacijom korisničkih zahtjeva / funkcionalnom specifikacijom.

Ako je to primjereno i opravdano, u okviru tvorničkog ispitivanja prihvatljivosti ili drugih faza može se obaviti pregled dokumentacije i određena druga ispitivanja bez potrebe za ponavljanjem ispitivanja na lokaciji u okviru kvalifikacije instalacija ili kvalifikacije operacija, pod uvjetom da se dokaže da prijevoz i instalacija ne utječu na funkcionalnost.

Tvorničko ispitivanje prihvatljivosti može se dopuniti ispitivanjem prihvatljivosti na lokaciji nakon isporuke opreme na mjestu proizvodnje.

#### IV.5. **Kvalifikacija instalacija (IQ)**

Kvalifikacija instalacija je dokumentirana provjera usklađenosti instalirane ili modificirane opreme, objekata i pomoćnih i drugih sustava s odobrenim dizajnom i preporukama proizvođača.

Kvalifikacija instalacija među ostalim obuhvaća:

- (a) provjeru ispravnosti instalacije komponenti, instrumenata, opreme, cjevovoda i usluga u odnosu na tehničke nacrt i specifikacije;
- (b) provjeru pravilne instalacije u odnosu na unaprijed definirane kriterije;
- (c) prikupljanje i objedinjavanje dobavljačevih uputa za rad i rukovanje opremom te zahtjeva za održavanje;
- (d) umjeravanje instrumenata;
- (e) provjeru materijala korištenih u izgradnji.

#### IV.6. **Kvalifikacija operacija (OQ)**

Kvalifikacija operacija je dokumentirana provjera funkcioniraju li instalirana ili modificirana oprema, objekti i pomoćni i drugi sustavi kako je predviđeno u očekivanim radnim rasponima. Iako se kvalifikacija operacija obično provodi nakon kvalifikacije instalacija, ovisno o složenosti opreme može se provesti kombinirana kvalifikacija instalacija i kvalifikacija operacija.

Kvalifikacija operacija među ostalim obuhvaća:

- ispitivanja osmišljena na temelju znanja o procesima, sustavima i opremi kako bi se osiguralo da sustav funkcionira kako je projektiran;
- ispitivanja za potvrđivanje gornjih i donjih operativnih graničnih vrijednosti, uključujući uvjete najgoreg slučaja.

#### IV.7. **Kvalifikacija performansi**

Kvalifikacija performansi je dokumentirana provjera funkcioniraju li oprema, objekti i pomoćni i drugi sustavi djelotvorno i reproducibilno u skladu s odobrenim specifikacijama i proizvodnim procesom. Taj se korak obično provodi nakon uspješne kvalifikacije instalacija i kvalifikacije operacija, ali u nekim slučajevima može biti primjereno provesti ga zajedno s kvalifikacijom operacija ili validacijom procesa.

Kvalifikacija performansi uključuje testiranje s pomoću proizvodnih materijala, odobrenih zamjenskih proizvoda ili simulacija proizvoda za koje je dokazano jednakovrijedno ponašanje u uobičajenim uvjetima rada s veličinama serija najgoreg slučaja. Učestalost uzorkovanja kojim se potvrđuje kontrola procesa mora biti opravdana.

Ispitivanja moraju obuhvatiti radni raspon predviđenog procesa, osim ako su dostupni dokumentirani dokazi iz faze razvoja koji potvrđuju radne raspone.

*Ostali zahtjevi*

- IV.8. Kakvoća pare, vode, zraka i drugih plinova mora se potvrditi nakon instalacije u skladu s prethodno navedenim pristupom. Pri određivanju razdoblja i opsega kvalifikacije moraju se uzeti u obzir sezonske varijacije (ako je relevantno) i predviđena upotreba pomoćnih sustava.
- IV.9. U slučajevima u kojima može doći do izravnog kontakta s proizvodom (npr. sustavi grijanja, ventilacije i klimatizacije (HVAC)) ili neizravnog kontakta (npr. putem izmjenjivača topline) mora se provesti procjena rizika kako bi se ublažili rizici od kvara.
- IV.10. Kvalifikacija opreme koja se koristi za primarno pakiranje mora se provesti u skladu s minimalnim i maksimalnim radnim rasponima definiranim za kritične procesne parametre kao što su temperatura, brzina stroja i tlak pečenja.

## V. REKVALIFIKACIJA

- V.1. Oprema, objekti te pomoćni i drugi sustavi moraju se ponovno procijeniti u odgovarajućim vremenskim razmacima kako bi se potvrdilo da su i dalje u skladu s predviđenom namjenom.
- V.2. Potreba za rekvalifikacijom (npr. nakon izmjena opreme/sustava) procjenjuje se na temelju načela upravljanja rizikom u kakvoći.

## VI. VALIDACIJA PROCESA

VI.1. **Opći zahtjevi**

- VI.1.1. Validacija procesa je dokumentirani dokaz da se procesom u okviru utvrđenih parametara može djelotvorno i reproducibilno proizvesti veterinarski lijek u okviru traženih specifikacija i svojstava kakvoće te u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet.
- VI.1.2. Validacijom procesa dokazuje se da se procesom mogu dosljedno osigurati sva svojstva kakvoće i procesni parametri koji su važni za postizanje potrebne kakvoće proizvoda. Procesni parametri i svojstva kakvoće klasificiraju se kao kritični ili nekritični uzimajući u obzir dostupno znanje o proizvodima i procesima <sup>(1)</sup> te na temelju procjene rizika; klasifikacija se mora uredno dokumentirati.
- VI.1.3. Mora se dokazati da proizvodni procesi mogu osigurati dosljednu proizvodnju proizvoda tražene kakvoće u skladu sa zahtjevima utvrđenima u odobrenju za stavljanje u promet prije stavljanja veterinarskih lijekova u promet. Naknadna validacija nije prihvatljiva.
- VI.1.4. Validacija procesa za nove proizvode mora obuhvatiti sve jačine lijeka koje se namjeravaju staviti u promet i sva mjesta proizvodnje. *Bracketing* pristup može biti opravdan za nove proizvode u slučaju da postoji opsežno znanje o procesu stečeno u fazi razvoja u kombinaciji s odgovarajućim kontinuiranim programom verifikacije.
- VI.1.5. Za validaciju procesa za proizvode koji se prenose s jednog mjesta proizvodnje na drugo ili unutar istog mjesta proizvodnje broj validacijskih serija može se smanjiti primjenom *bracketing* pristupa. Taj pristup mora biti znanstveno opravdan na temelju dostupnog znanja o proizvodu. *Bracketing* se može, ako je to opravdano, primijeniti i za različite jačine, veličine serije i veličine pakiranja / vrste spremnika.
- VI.1.6. Serije koje se upotrebljavaju za validaciju procesa obično moraju biti iste veličine kao i predviđene komercijalne serije; upotreba bilo koje druge veličine serije mora biti opravdana.

<sup>(1)</sup> Odgovarajuće znanje o procesima posebno je važno ako se primjenjuje koncept prostora dizajna (eng. *design space*) te pri razvoju matematičkih modela.

- VI.1.7. Oprema, objekti, pomoćni i drugi sustavi koji se upotrebljavaju za validaciju procesa moraju se kvalificirati. Osim toga, metode ispitivanja koje se primjenjuju za validaciju procesa moraju se validirati za predviđenu upotrebu.
- VI.1.8. Validacijske serije mogu se staviti u promet samo ako je to unaprijed definirano i pod uvjetom da su u skladu s dobrom proizvođačkom praksom (uključujući kriterije prihvatljivosti validacije ili kriterije kontinuirane verifikacije procesa) i uvjetima odobrenja za stavljanje u promet.

## VI.2. Tradicionalna validacija procesa

- VI.2.1. Prema takozvanom tradicionalnom pristupu više serija gotovog proizvoda proizvodi se u rutinskim uvjetima kako bi se potvrdila reproducibilnost.

- VI.2.2. Iako se obično smatra prihvatljivim da su za validaciju procesa potrebne najmanje tri uzastopne serije proizvedene u rutinskim uvjetima, broj serija korištenih za validaciju procesa mora se opravdati na temelju procjene rizika kojom se uzimaju u obzir složenost procesa i varijabilnost rezultata procesa, kao i drugi relevantni čimbenici.

Može biti opravdan drukčiji broj serija ovisno o tome primjenjuju li se standardne metode proizvodnje i proizvode li se već na mjestu proizvodnje slični proizvodi odnosno primjenjuju li se slični procesi. Prvotna validacija s tri serije možda će se morati dopuniti dodatnim podacima dobivenima iz naknadnih serija kao dio kontinuirane verifikacije procesa.

- VI.2.3. Mora se izraditi protokol za validaciju procesa u kojem su definirani kritični procesni parametri (tj. procesni parametri čija varijabilnost utječe na kritična svojstva kakvoće i koji se stoga moraju pratiti ili kontrolirati kako bi se osigurala željena kakvoća proizvoda), kritična svojstva kakvoće (tj. fizikalna, kemijska, biološka ili mikrobiološka svojstva koja se moraju kontrolirati kako bi se osigurala željena kakvoća proizvoda) i povezani kriteriji prihvatljivosti koji se temelje na podacima o razvoju ili znanju o procesu.

- VI.2.4. Protokoli za validaciju procesa među ostalim obuhvaćaju:

- (a) kratak opis procesa i upućivanje na odgovarajuću evidenciju o proizvodnji serije;
- (b) funkcije i odgovornosti;
- (c) sažetak kritičnih svojstava kakvoće koja treba istražiti;
- (d) sažetak kritičnih procesnih parametara i njihovih graničnih vrijednosti;
- (e) sažetak drugih (nekritičnih) svojstava i parametara koje treba istražiti ili pratiti tijekom validacije i razloge za njihovo uključivanje;
- (f) popis opreme/objekata koji će se koristiti (uključujući opremu za mjerenje/praćenje/evidentiranje) zajedno sa statusom umjeravanja;
- (g) prema potrebi, popis analitičkih metoda i validaciju metoda;
- (h) predložene procesne kontrole s kriterijima prihvatljivosti i razloge zbog kojih je odabrana pojedina procesna kontrola;
- (i) dodatna ispitivanja koja treba provesti na temelju kriterija prihvatljivosti;
- (j) plan uzorkovanja i njegovo obrazloženje;
- (k) metode evidentiranja i evaluacije rezultata;
- (l) proces puštanja u promet i potvrđivanja serija (ako je primjenjivo).

## VI.3. Kontinuirana verifikacija procesa

- VI.3.1. Kontinuirana verifikacija procesa može se koristiti kao alternativa tradicionalnoj validaciji procesa za proizvode razvijene u skladu s pristupom kvalitete ugrađene u dizajn (*quality by design*) ako je tijekom faze razvoja znanstveno utvrđeno da uspostavljena strategija kontrole jamči visok stupanj osiguravanja kakvoće proizvoda.

VI.3.2. Mora se definirati metoda za verifikaciju postupka. Mora postojati znanstveno utemeljena strategija kontrole za tražena svojstva ulaznih materijala, kritična svojstva kakvoće i kritične procesne parametre. Strategija kontrole mora se redovito evaluirati. Kao alati mogu se koristiti procesna analitička tehnologija i kontrola procesa primjenom multivarijatne statističke analize.

VI.3.3. Broj serija potrebnih da bi se dokazalo da proces može dosljedno isporučivati proizvod tražene kakvoće u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet utvrđuje se od slučaja do slučaja s obzirom na posebnosti proizvoda i uz primjenu načela upravljanja rizikom u kakvoći.

#### VI.4. **Hibridni pristup**

VI.4.1. Može se primijeniti i kombinacija tradicionalnog pristupa i kontinuirane verifikacije procesa ako postoji velika količina znanja o proizvodima i procesima stečena iskustvom u proizvodnji i iz povijesnih podataka o seriji.

VI.4.2. Taj se pristup može primijeniti i za sve aktivnosti validacije nakon izmjena ili tijekom kontinuirane verifikacije procesa iako je proizvod prvotno validiran tradicionalnim pristupom.

#### VI.5. **Kontinuirana verifikacija procesa tijekom životnog ciklusa**

VI.5.1. Kontinuirana verifikacija procesa dokumentirani je dokaz da se proizvodnim procesom može osigurati dosljedna proizvodnja proizvoda tražene kakvoće u skladu sa zahtjevima utvrđenima u odobrenju za stavljanje u promet. Kontinuirana verifikacija procesa primjenjiva je neovisno o primijenjenom pristupu validaciji procesa (tradicionalni, kontinuirani ili kombinirani).

VI.5.2. Opseg i učestalost kontinuirane verifikacije procesa mora se periodično preispitati s obzirom na razinu razumijevanja procesa i učinkovitost procesa.

VI.5.3. Kontinuirana verifikacija procesa mora se provoditi na temelju odobrenog protokola ili jednakovrijednih dokumenata i mora se sastaviti izvješće kako bi se dokumentirali dobiveni rezultati. Prema potrebi se za potkrepljivanje zaključaka moraju upotrijebiti statistički alati.

VI.5.4. Kontinuirana verifikacija procesa mora se provoditi tijekom cijelog životnog ciklusa proizvoda kako bi se potvrdio validirani status proizvoda, uzimajući u obzir ishod provjere kakvoće proizvoda. Moraju se uzeti u obzir i postupne izmjene tijekom vremena i procijeniti potreba za dodatnim mjerama, kao što je pojačano uzorkovanje.

#### VI.6. **Tekuća validacija**

VI.6.1. U iznimnim okolnostima, ako koristi za liječenu životinju uvelike premašuju rizike, može biti prihvatljivo da se ne provede program validacije prije početka rutinske proizvodnje i može se primijeniti tekuća validacija. Međutim, odluka o provedbi tekuće validacije mora biti opravdana i dokumentirana i mora je odobriti ovlašteno osoblje.

VI.6.2. Ako je primijenjen pristup tekuće validacije, mora postojati dovoljno podataka na temelju kojih se može zaključiti da je svaka serija proizvoda ujednačena i ispunjava definirane kriterije prihvatljivosti. Rezultati i zaključci moraju se službeno dokumentirati i staviti na raspolaganje kvalificiranoj osobi prije potvrđivanja serije.

## VII. VALIDACIJA METODA ISPITIVANJA

- VII.1. Analitičke metode koje se primjenjuju za proizvodnju ili kontrolu veterinarskih lijekova (uključujući one kojima se potkrepljuje validacija i kvalifikacija) moraju se validirati. Validacijom se dokazuje prikladnost analitičkih metoda za predviđenu namjenu.
- VII.2. Analitički postupci koji su opisani u Europskoj farmakopeji ili farmakopeji države članice ili su povezani s monografijom za pojedini proizvod i provode se u skladu s tom monografijom općenito se smatraju validiranim. U tim slučajevima mora se provjeriti prikladnost validiranog ispitivanja za predviđenu namjenu.
- VII.3. Ako se provodi mikrobiološko ispitivanje proizvoda, metoda se mora validirati kako bi se potvrdilo da proizvod ne utječe na oporavak mikroorganizama.
- VII.4. Ako se provodi mikrobiološko ispitivanje površina u čistim sobama, metoda ispitivanja mora se validirati kako bi se potvrdilo da upotreba sredstava za sanitaciju ne utječe na oporavak mikroorganizama.

## VIII. VALIDACIJA ČIŠĆENJA

- VIII.1. Validacija čišćenja dokumentirani je dokaz da se određenim postupkom čišćenja reproducibilno uklanjaju kontaminanti, rezidui prethodnog proizvoda i sredstva za čišćenje ispod unaprijed definiranog praga. Validacija čišćenja potrebna je da bi se potvrdila djelotvornost postupaka čišćenja za svu opremu koja dolazi u izravan kontakt s proizvodom.
- VIII.2. Simulirajuća sredstva (tj. materijali čija su svojstva vrlo slična specifičnim svojstvima relevantnog proizvoda) mogu se koristiti ako je to znanstveno opravdano.
- VIII.3. Validacija čišćenja za slične vrste opreme može se objediniti ako je to opravdano.
- VIII.4. Vizualna provjera čistoće dio je kriterija prihvatljivosti za validaciju čišćenja, ali samo taj kriterij u pravilu nije dovoljan. Osim toga, opetovano čišćenje i ponovno ispitivanje dok se ne dobiju prihvatljivi rezultati za rezidue ne smatra se prihvatljivim pristupom.
- VIII.5. Validacija čišćenja može potrajati određeno vrijeme i u takvim je slučajevima potrebna verifikacija <sup>(2)</sup> nakon svake serije dok validacija ne bude dovršena. Ako se primjenjuje taj pristup, podaci dobiveni verifikacijom moraju biti dovoljni za podupiranje zaključka da je oprema čista i dostupna za daljnju upotrebu.
- VIII.6. Pri validaciji se uzima u obzir razina automatizacije postupka čišćenja. Ako se koristi automatski proces, mora se validirati specificirani uobičajeni radni raspon pomoćnih sustava i opreme.
- VIII.7. Mora se provesti procjena kako bi se odredili varijabilni čimbenici koji utječu na djelotvornost i provedbu postupka čišćenja (npr. operateri ili razina detaljnosti postupaka, kao što je trajanje ispiranja). Ako su utvrđeni varijabilni čimbenici, studije validacije čišćenja moraju se temeljiti na situacijama najgoreg slučaja.

<sup>(2)</sup> Za potrebe ovog Priloga „verifikacija čišćenja” znači prikupljanje dokaza kemijskom analizom nakon svake serije/kampanje kako bi se dokazalo da su rezidui prethodnog proizvoda ili sredstava za čišćenje smanjeni na razinu ispod najveće dopuštene količine utvrđene znanstvenim metodama.

- VIII.8. Granične vrijednosti za prijenos rezidua proizvoda moraju se temeljiti na toksikološkoj procjeni <sup>(3)</sup>. Obrazloženje odabranih graničnih vrijednosti mora se dokumentirati u procjeni rizika koja sadržava sva relevantna upućivanja. Granične vrijednosti moraju se utvrditi i za uklanjanje korištenih sredstava za čišćenje. U kriterijima prihvatljivosti mora se uzeti u obzir potencijalni kumulativni učinak različite korištene opreme. Međutim, moguće su sljedeće prilagodbe:
- (a) poznato je da se terapijske makromolekule i peptidi razgrađuju i denaturiraju kad su izloženi ekstremnim pH vrijednostima i/ili toplini i mogu postati farmakološki neaktivni. Toksikološka procjena stoga možda neće biti primjenjiva u tim okolnostima;
  - (b) ako nije moguće odrediti prisutnost određenih rezidua proizvoda, mogu se odabrati drugi reprezentativni parametri, npr. ukupni organski ugljik (TOC) i vodljivost.
- VIII.9. Pri izradi protokola za validaciju čišćenja uzima se u obzir rizik koji predstavljaju mikrobiološka kontaminacija i kontaminacija endotoksinima.
- VIII.10. Za određivanje vremena držanja u prljavom i čistom stanju za proces čišćenja uzima se u obzir utjecaj razdoblja od proizvodnje do čišćenja i razdoblja od čišćenja do korištenja opreme.
- VIII.11. U slučaju kampanjske proizvodnje uzima se u obzir utjecaj na jednostavnost čišćenja na kraju kampanje, a maksimalno trajanje kampanje (vrijeme i/ili broj serija) osnova je za validaciju čišćenja.
- VIII.12. Ako se kao model za validaciju čišćenja koristi proizvod iz najgoreg slučaja, mora se navesti znanstveno obrazloženje za odabir proizvoda iz najgoreg slučaja i procijeniti učinak novih proizvoda. Kriteriji za određivanje najgoreg slučaja mogu biti topljivost, mogućnost čišćenja, toksičnost i potencija.
- VIII.13. U protokolima za validaciju čišćenja moraju se navesti ili uputiti na mjesta uzorkovanja i razloge za odabir tih mjesta i moraju se definirati kriteriji prihvatljivosti.
- VIII.14. Uzorkovanje se može provesti uzimanjem brisa, ispiranjem ili na drugi način, ovisno o proizvodnoj opremi. Primijenjeni materijali i metoda uzorkovanja ne smiju utjecati na rezultat. Mora se dokazati da primijenjene metode uzorkovanja omogućuju oporavak iz svih materijala u izravnom kontaktu s proizvodom koji su uzorkovani u opremi.
- VIII.15. Postupak čišćenja mora se provesti odgovarajući broj puta na temelju procjene rizika i mora ispunjavati kriterije prihvatljivosti kako bi se dokazalo da je metoda čišćenja validirana.
- VIII.16. Ako je postupak čišćenja nedjelotvoran ili nije primjeren za neke vrste opreme, uvodi se namjenska oprema ili se provode druge odgovarajuće mjere.
- VIII.17. Ako se oprema čisti ručno, djelotvornost ručnog postupka mora se potvrđivati u odgovarajućim vremenskim razmacima.

---

<sup>(3)</sup> Vidjeti Smjernice EMA-e *Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*.

## PRILOG VI.

**Predložak glavnog spisa mjesta proizvodnje**

*Napomena 1:* Glavni spis mjesta proizvodnje odnosi se na farmaceutske aktivnosti koje se provode na određenom mjestu. Ako se na mjestu proizvodnje odvija samo dio proizvodnog procesa, glavni spis mjesta proizvodnje treba se odnositi samo na te operacije (npr. analiza, pakiranje).

*Napomena 2:* Glavni spis mjesta proizvodnje mora sadržavati odgovarajuće informacije, ali po mogućnosti ne smije prelaziti 25 – 30 stranica uz dodatke. Dokument mora biti čitljiv kad se ispiše na papiru veličine A4.

*Napomena 3:* Glavni spis mjesta proizvodnje mora se ažurirati i biti reprezentativan za tekuće aktivnosti. Mora biti naveden broj izdanja, datum stupanja na snagu i rok revizije spisa. Svaki dodatak može imati vlastiti datum stupanja na snagu i datum revizije.

**1. OPĆE INFORMACIJE O PROIZVOĐAČU****1.1. Podaci za kontakt proizvođača**

- Ime i službena adresa proizvođača.
- Naziv i poštanska adresa mjesta proizvodnje te pripadajućih zgrada i proizvodnih jedinica.
- Podaci za kontakt proizvođača, uključujući telefonski broj osoblja za kontakt u slučaju neispravnosti ili povlačenja proizvoda iz prometa (taj broj uvijek mora biti u funkciji, čak i izvan radnog vremena).
- Identifikacijski broj mjesta proizvodnje na temelju geolokacijskog sustava kao što je Galileo ili GPS. Osim toga, za dostavu podataka na području EGP-a obvezno je korištenje sustava OMS <sup>(1)</sup>.

**1.2. Odobrene farmaceutske aktivnosti na mjestu proizvodnje**

- Primjerak važećeg odobrenja za proizvodnju koje je izdalo relevantno nadležno tijelo prilaže se kao Dodatak 1. Druga je mogućnost da se navede upućivanje na bazu podataka EudraGMDP (ako je primjenjivo). U slučaju kad relevantno nadležno tijelo nije izdalo odobrenje za proizvodnju, mora se navesti obrazloženje.
- Sažet opis aktivnosti proizvodnje, kontrole, skladištenja, uvoza, izvoza i prijevoza ili drugih aktivnosti koje su odobrila relevantna nadležna tijela, uključujući strana tijela, uz upućivanje na odobrene farmaceutske oblike / aktivnosti, ako nisu navedeni u odobrenju za proizvodnju.
- Popis s vrstom proizvoda koji se trenutačno proizvode na mjestu proizvodnje prilaže se kao Dodatak 2., ako nije naveden u Dodatku 1. ili pripadajućem unosu u bazi podataka EudraGMDP.
- Popis inspekcija dobre proizvođačke prakse na mjestu proizvodnje provedenih tijekom posljednjih 5 godina, uključujući datume i naziv/zemlju nadležnog tijela koje je provelo inspekciju.
- Primjerak postojeće potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi ili upućivanje na bazu podataka EudraGMDP prilaže se kao Dodatak 3.

**1.3. Ostale proizvodne aktivnosti na mjestu proizvodnje**

- Popis nefarmaceutskih aktivnosti na mjestu proizvodnje, ako postoje.

<sup>(1)</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/data-medicines-iso-idmp-standards-overview/substance-product-organisation-referential-spor-master-data/organisation-management-service-oms>.

## 2. PROIZVOĐAČEV SUSTAV UPRAVLJANJA KAKVOĆOM

### 2.1. Proizvođačev sustav upravljanja kakvoćom

- Kratak opis sustava upravljanja kakvoćom koje provodi poduzeće i upućivanje na korištene standarde.
- Odgovornosti povezane s održavanjem sustava kakvoće, uključujući odgovornosti višeg rukovodstva.
- Podaci o aktivnostima za koje je mjesto proizvodnje akreditirano i certificirano, uključujući datume i sadržaj akreditacija i nazive akreditacijskih tijela.

### 2.2. Postupak puštanja gotovih lijekova u promet

- Detaljan opis zahtjeva u pogledu kvalifikacija (obrazovanje i radno iskustvo) ovlaštenih/kvalificiranih osoba koje su odgovorne za postupke potvrđivanja i puštanja serije u promet.
- Opći opis postupka potvrđivanja i puštanja serije u promet.
- Kratak opis procesa puštanja serije u promet, uključujući konkretne zadatke ovlaštene/kvalificirane osobe i mjere za osiguravanje sukladnosti s odobrenjem za stavljanje u promet (ako je primjenjivo).
- Aranžmani između ovlaštenih/kvalificiranih osoba kad sudjeluje više ovlaštenih/kvalificiranih osoba.
- Informacija o tome primjenjuju li se u okviru strategije kontrole procesne analitičke tehnologije (PAT) ili puštanje u promet u stvarnom vremenu ili parametarsko puštanje.

### 2.3. Upravljanje dobavljačima i ugovarateljima

- Kratak sažetak lanca opskrbe i programa vanjske revizije.
- Kratak opis sustava kvalifikacije ugovaratelja, proizvođača djelatnih farmaceutskih sastojaka i drugih dobavljača kritičnih materijala.
- Mjere za osiguravanje usklađenosti proizvedenih lijekova sa smjernicama za transmisivnu spongiformnu encefalopatiju (TSE), ako je primjenjivo.
- Mjere za slučajeve potencijalnog ili otkrivenog krivotvorenja/patvorenja proizvoda, proizvoda u *bulku* (npr. nepakiranih tableta), djelatnih farmaceutskih sastojaka ili pomoćnih tvari.
- Upotreba vanjske znanstvene, analitičke ili druge tehničke pomoći u proizvodnim ili aktivnostima kontrole.
- Kao Dodatak 4. prilaže se popis ugovornih proizvođača i laboratorija s adresama i podacima za kontakt te dijagram toka lanca opskrbe za ugovorne aktivnosti proizvodnje i kontrole kakvoće (npr. sterilizacija primarnog materijala za pakiranje za aseptične procese, ispitivanje polaznih sirovina itd.).
- Kratak pregled odgovornosti naručitelja ugovora i izvršitelja ugovora u pogledu usklađenosti s odobrenjem za stavljanje u promet (ako nisu obuhvaćene točkom 2.2.).

### 2.4. Upravljanje rizikom u kakvoći

- Kratak opis metodologija upravljanja rizikom u kakvoći koje koristi proizvođač.
- Opseg i fokus upravljanja rizikom u kakvoći, uključujući kratak opis aktivnosti na korporativnoj razini i onih na lokalnoj razini. Navodi se svaka primjena sustava upravljanja rizikom u kakvoći kojom se sprečava prekid u opskrbi povezan s problemima u proizvodnji.

## 2.5. Provjere kakvoće proizvoda

- Kratak opis korištenih metodologija.

## 3. OSOBLJE

- Organizacijska shema s prikazom funkcija / radnih mjesta osoblja zaduženog za upravljanje kakvoćom, proizvodnju i kontrolu kakvoće, uključujući više rukovodstvo i kvalificirane osobe, prilaže se kao Dodatak 5.
- Broj zaposlenih na poslovima upravljanja kakvoćom, proizvodnje, kontrole kakvoće i skladištenja.

## 4. PROSTORI I OPREMA

### 4.1. Prostori

- Kratak opis pogona, uključujući površinu mjesta proizvodnje i popis zgrada. Ako se proizvodnja za različite zemlje odvija u različitim zgradama na mjestu proizvodnje, za svaku zgradu navodi se podatak o tržištima za koja je proizvodnja namijenjena (ako nije navedeno u točki 1.1.).
- Jednostavan plan ili opis proizvodnih prostora s navedenim mjerilom prikaza (arhitektonski ili tehnički crteži nisu potrebni).
- Tlocrti i dijagrami toka proizvodnih prostora prilažu se kao Dodatak 6. i prikazuju klasifikaciju prostorija i razlike u tlaku između susjednih prostora, s navedenim proizvodnim aktivnostima (npr. miješanje, punjenje, skladištenje, pakiranje) u prostorijama.
- Tlocrti skladišta i skladišnih prostora prilažu se u Dodatku 6. uz navođenje posebnih prostora za skladištenje i rukovanje visokotoksičnim, opasnim i senzibilizirajućim materijalima, prema potrebi.
- Kratak opis posebnih uvjeta skladištenja ako se primjenjuju, osim ako su već navedeni u tlocrtima.

#### 4.1.1. Kratak opis sustava grijanja, ventilacije i klimatizacije (HVAC):

- Načela za određivanje dovoda zraka, temperature, vlage, razlike tlaka i brzine izmjene zraka, politike recirkulacije zraka (%).

#### 4.1.2. Kratak opis vodovodnih sustava:

- Upućivanja na kakvoću proizvedene vode.
- Shematski prikazi sustava prilažu se kao Dodatak 7.

#### 4.1.3. Kratak opis drugih relevantnih pomoćnih sustava, kao što su para, komprimirani zrak, dušik itd.

### 4.2. Oprema

#### 4.2.1. Popis glavne proizvodne i kontrolne laboratorijske opreme s identificiranom kritičnom opremom prilaže se kao Dodatak 8.

#### 4.2.2. Čišćenje i sanitacija:

- Kratak opis metoda čišćenja i sanitacije površina koje dolaze u kontakt s proizvodom (tj. ručno čišćenje, automatsko čišćenje na mjestu proizvodnje itd.).

#### 4.2.3. Računalni sustavi kritični za dobru proizvođačku praksu:

- Opis računalnih sustava kritičnih za dobru proizvođačku praksu (ne uključujući programabilne logičke kontrolere specifične za opremu).

## 5. DOKUMENTIRANJE

- Kratak opis sustava dokumentiranja (tj. elektronički, ručni).
- Ako je primjenjivo, navodi se popis vrsta dokumenata/evidencija pohranjenih ili arhiviranih izvan mjesta proizvodnje (uključujući podatke o farmakovigilanciji, ako je primjenjivo) te naziv i adresa mjesta skladištenja te procjena vremena potrebnog za dobivanje dokumenata iz arhive izvan mjesta proizvodnje.

## 6. PROIZVODNJA

### 6.1. Vrsta proizvoda <sup>(2)</sup>

- Vrsta proizvedenih proizvoda, uključujući popis farmaceutskih oblika.
- Otrovne ili opasne tvari kojima se rukuje (npr. s visokom farmakološkom aktivnošću i/ili sa svojstvima izazivanja preosjetljivosti).
- Vrste proizvoda koje se proizvode u namjenskom postrojenju ili kampanjski, ako je primjenjivo.
- Korištena procesna analitička tehnologija, ako je primjenjivo: općenita izjava o odgovarajućoj tehnologiji i pripadajućim računalnim sustavima.

### 6.2. Validacija procesa

- Kratak opis opće politike validacije procesa.
- Kratak opis politike ponovne obrade ili dorade.

### 6.3. Upravljanje materijalima i skladištenje materijala

- Kratak opis mjera za rukovanje materijalima koji se koriste u proizvodnji, uključujući materijale za pakiranje, proizvode u *bulku* i gotove proizvode. Obuhvaća se i uzorkovanje, karantena, puštanje i skladištenje.
- Kratak opis mjera za rukovanje odbijenim materijalima i proizvodima.

## 7. KONTROLA KAKVOĆE

- Kratak opis aktivnosti kontrole kakvoće koje se provode na mjestu proizvodnje u smislu fizičkog, kemijskog, mikrobiološkog i biološkog ispitivanja.

## 8. PRIJEVOZ, REKLAMACIJE, NEISPRAVNOSTI I POVLAČENJE PROIZVODA IZ PROMETA

### 8.1. Mjere prijevoza (za koje je odgovoran proizvođač)

- Vrste (nositelji dozvole za promet na veliko, nositelji dozvole za proizvodnju itd.) i lokacije (EU/EGP, SAD itd.) poduzeća kojima se proizvodi isporučuju s mjesta proizvodnje.
- Opis sustava kojim se provjerava ima li svaki kupac/primatelj zakonsko pravo primiti proizvode od proizvođača.
- Kratak opis sustava kojim se osiguravaju odgovarajući okolišni uvjeti tijekom provoza, npr. praćenje/kontrola temperature.
- Mjere za distribuciju proizvoda i metode kojima se održava sljedivost proizvoda.
- Mjere koje se poduzimaju kako proizvodi proizvođača ne bi dospjeli u nezakoniti lanac opskrbe.

<sup>(2)</sup> Prihvatljivo je unakrsno upućivanje na informacije iz Dodatka 1. ili 2.

8.2. **Reklamacije, neispravnosti i povlačenje proizvoda iz prometa**

- Kratak opis sustava za postupanje s reklamacijama, neispravnostima i povlačenjem proizvoda iz prometa.

9. **SAMOINSPEKCIJE**

- Kratak opis sustava samoinspekcije s naglaskom na kriterije koji se primjenjuju za odabir područja koja će biti obuhvaćena planiranim inspekcijama, praktična rješenja i daljnje aktivnosti.

*Dodaci*

- Dodatak 1.: primjerak valjanog odobrenja za proizvodnju.
  - Dodatak 2.: popis proizvedenih farmaceutskih oblika, uključujući INN nazive ili uobičajeni naziv (ako je dostupan) korištenih djelatnih farmaceutskih sastojaka.
  - Dodatak 3.: primjerak valjane potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi.
  - Dodatak 4.: popis ugovornih proizvođača i laboratorija s adresama i podacima za kontakt te dijagramima toka lanaca opskrbe za te ugovorne aktivnosti.
  - Dodatak 5.: organizacijske sheme.
  - Dodatak 6.: tlocrti proizvodnih prostora, uključujući tokove materijala i osoblja te opće dijagrame toka proizvodnih procesa za svaku vrstu proizvoda (farmaceutski oblik) te tlocrti skladišta i skladišnih prostora.
  - Dodatak 7.: shematski prikazi vodovodnih sustava.
  - Dodatak 8.: popis glavne proizvodne i laboratorijske opreme.
-

## PRILOG VII.

**KORIŠTENJE IONIZIRAJUĆEG ZRAČENJA U PROIZVODNJI VETERINARSKIH LIJEKOVA****I. OPĆENITO**

Zahtjevi utvrđeni u ovom Prilogu primjenjuju se na korištenje ionizirajućeg zračenja u proizvodnji veterinarskih lijekova. Posebni zahtjevi utvrđeni u ovom Prilogu primjenjuju se samo na proces ionizirajućeg zračenja, dok drugi aspekti proizvodnog procesa moraju biti u skladu s odgovarajućim zahtjevima utvrđenima u ovoj Uredbi.

Zahtijevana doza zračenja, uključujući odgovarajuće granične vrijednosti, mora se navesti u odobrenju za stavljanje u promet.

**II. PROSTORI**

Prostori moraju biti projektirani i koristiti se tako da se odvoje ozračeni od neozračenih spremnika kako bi se izbjegla unakrsna kontaminacija. Ako su materijali kojima se rukuje zatvoreni u spremnicima za ozračivanje, materijali namijenjeni korištenju u proizvodnji lijekova ne moraju nužno biti odvojeni od drugih vrsta materijala, pod uvjetom da ne postoji rizik da će potonji materijali kontaminirati materijale za proizvodnju lijekova. Mora se isključiti svaka mogućnost kontaminacije proizvoda radionuklidima iz izvora.

**III. OPREMA****III.1. Dozimetri**

III.1.1. Korišteni dozimetri moraju se umjeriti u skladu s odgovarajućim normama. Razdoblje valjanosti umjeravanja mora se dokumentirati u pisanom obliku uz odgovarajuće obrazloženje i poštovati.

III.1.2. U pravilu treba koristiti isti instrument za utvrđivanje krivulje umjeravanja dozimetara i za mjerenje promjene njihove apsorbancije nakon ozračivanja. Ako se koristi drugi instrument, mora se utvrditi apsolutna apsorbancija svakog instrumenta.

III.1.3. Ovisno o vrsti dozimetra moraju se uzeti u obzir mogući uzroci nepreciznosti, uključujući promjenu razine vlage, promjenu temperature, vrijeme koje je proteklo od ozračivanja do mjerenja ili jačinu doze.

III.1.4. Valna duljina instrumenta kojim se mjeri promjena apsorbancije dozimetara i instrumenta kojim se mjeri njihova debljina mora se redovito podvrgavati provjerama umjeravanja u vremenskim razmacima utvrđenima s obzirom na stabilnost, namjenu i upotrebu.

**III.2. Uređaji za ozračivanje****III.2.1. Kvalifikacija**

III.2.1.1. Odgovarajućom dokumentacijom mora se dokazati da uređaji za ozračivanje mogu raditi ujednačeno unutar unaprijed određenih graničnih vrijednosti kad ih se koristi u skladu sa specifikacijama procesa. U tom su kontekstu unaprijed određene granične vrijednosti maksimalna i minimalna doza apsorpcije predviđena za spremnik za ozračivanje. Ne smiju biti moguće varijacije u radu uređaja za ozračivanje zbog kojih bi spremnik primio dozu izvan tih graničnih vrijednosti bez znanja operatera.

III.2.1.2. U slučaju promjene procesa ili uređaja za ozračivanje koja bi mogla utjecati na raspodjelu doze koju prima spremnik za ozračivanje (npr. promjena izvora zračenja) mora se procijeniti radi li uređaj za ozračivanje i dalje ujednačeno unutar unaprijed određenih graničnih vrijednosti. Opseg potrebne procjene ovisi o razmjerima promjene uređaja za ozračivanje ili punjenja.

### III.2.2. Uređaji za ozračivanje gama zrakama

#### III.2.2.1. Dizajn

Pri dizajniranju uređaja za ozračivanje mora se uzeti u obzir činjenica da na apsorbiranu dozu koju određeni dio spremnika za ozračivanje primi u bilo kojoj konkretnoj točki u uređaju za ozračivanje mogu utjecati sljedeći čimbenici:

- aktivnost i geometrija izvora,
- udaljenost od izvora do spremnika,
- trajanje ozračivanja koje se kontrolira postavkom vremena ili brzinom prijenosnog sustava,
- sastav i gustoća materijala, uključujući druge proizvode, između izvora i određenog dijela spremnika,
- putanja spremnika kroz uređaj za kontinuirano ozračivanje ili obrazac punjenja u uređaju za ozračivanje u serijama,
- broj ciklusa izlaganja.

#### III.2.2.2. Mapiranje doza

Postupkom mapiranja doza dobivaju se minimalna i maksimalna apsorbirana doza u proizvodu i na površini spremnika za određeni skup parametara uređaja za ozračivanje, gustoću proizvoda i obrazac punjenja.

Za postupak mapiranja doza primjenjuju se sljedeći elementi:

- (a) uređaj za ozračivanje puni se spremnicima za ozračivanje u kojima se nalaze lažni proizvodi ili reprezentativni proizvod ujednačene gustoće. Dozimetri se postavljaju u najmanje tri napunjena spremnika za ozračivanje koji prolaze kroz uređaj za ozračivanje okruženi sličnim spremnicima ili lažnim proizvodima. Ako proizvod nije ujednačeno napunjen, dozimetri se postavljaju u većem broju spremnika;
- (b) položaj dozimetara ovisi o veličini spremnika za ozračivanje. Na primjer, za spremnike veličine do  $1 \times 1 \times 0,5$  m može biti prikladno raspoređivanje u trodimenzionalnu rešetku na međusobnoj udaljenosti od 20 cm u cijelom spremniku, uključujući vanjske površine. Ako su očekivani položaji minimalne i maksimalne doze poznati iz prethodne karakterizacije performansi uređaja za ozračivanje, neki dozimetri mogu se ukloniti iz područja s prosječnom dozom i postaviti u područja s ekstremnom dozom u obliku rešetke na međusobnoj udaljenosti od 10 cm;
- (c) u idealnom slučaju koriste se referentni dozimetri zbog njihove veće preciznosti. Rutinski dozimetri su dopušteni, ali preporučljivo je pokraj njih postaviti referentne dozimetre na očekivane položaje minimalne i maksimalne doze te na položaj za rutinsko praćenje u svakom repliciranom spremniku za ozračivanje. Opažene vrijednosti doze imat će pripadajuću slučajnu nesigurnost koja se može procijeniti na temelju varijacija u ponovljenim mjerenjima;
- (d) minimalna opažena doza izmjerena rutinskim dozimetrima koja je potrebna kako bi svi spremnici za ozračivanje primili minimalnu potrebnu dozu određuje se uzimajući u obzir slučajnu varijabilnost korištenih rutinskih dozimetara;
- (e) parametri uređaja za ozračivanje moraju se održavati konstantnima te se moraju pratiti i bilježiti tijekom mapiranja doza. Evidencija se mora čuvati zajedno s rezultatima dozimetrije i svim drugim generiranim evidencijama podataka.

### III.2.3. Uređaji za ozračivanje elektronskim snopom

#### III.2.3.1. Dizajn

Pri dizajniranju uređaja za ozračivanje mora se uzeti u obzir činjenica da na apsorbiranu dozu koju određeni dio ozračenog proizvoda primi u bilo kojoj konkretnoj točki u uređaju za ozračivanje mogu utjecati sljedeći čimbenici:

- značajke snopa: energija elektrona, prosječna struja snopa, širina područja skeniranja i ujednačenost skeniranja,
- brzina prijenosnog sustava,

- sastav i gustoća proizvoda,
- sastav, gustoća i debljina materijala između izlaznog otvora i određenog dijela proizvoda,
- udaljenost od izlaznog otvora do spremnika.

### III.2.3.2. Mapiranje doza

Postupkom mapiranja doza dobivaju se minimalna i maksimalna apsorbirana doza u proizvodu i na površini spremnika za određeni skup parametara uređaja za ozračivanje, gustoću proizvoda i obrazac punjenja.

Za postupak mapiranja doza dozimetri se postavljaju između slojeva homogenih apsorbirajućih folija koje simuliraju proizvod ili između slojeva reprezentativnih proizvoda ujednačene gustoće tako da se može obaviti najmanje deset mjerenja unutar maksimalnog raspona elektrona. Primjenjuju se i zahtjevi utvrđeni u odjeljku III.2.2.2. točkama od (b) do (d).

## IV. DOKUMENTACIJA

- IV.1. Broj primljenih, ozračenih i otpremljenih spremnika mora se uskladiti međusobno i s pripadajućom dokumentacijom. Sve nepodudarnosti moraju se prijaviti i riješiti.
- IV.2. Operater uređaja za ozračivanje mora u pisanom obliku potvrditi raspon doza koje je primio svaki ozračeni spremnik u određenoj seriji ili isporuci.
- IV.3. Evidenciju procesa i kontrole za svaku seriju ozračivanja mora provjeriti i potpisati imenovana odgovorna osoba i ona se mora čuvati.
- IV.4. Dokumentacija povezana s validacijom/kvalifikacijom uređaja za ozračivanje mora se čuvati godinu dana nakon isteka roka valjanosti ili najmanje pet godina nakon puštanja u promet posljednjeg proizvoda obrađenog u uređaju za ozračivanje, ovisno o tome što je dulje.

## V. OBRADA

### V.1. **Općenito**

- V.1.1. Spremnici za ozračivanje moraju se pakirati u skladu sa specificiranim obrascima punjenja utvrđenima tijekom validacije.
- V.1.2. Tijekom postupka doza zračenja koju prima spremnik za ozračivanje mora se pratiti validiranim postupcima dozimetrije. Odnos između te doze i doze koju apsorbira proizvod u spremniku mora se utvrditi tijekom validacije procesa i kao dio kvalifikacije uređaja za ozračivanje.
- V.1.3. Pokazatelji zračenja koriste se kao pomoć pri razlikovanju ozračenih i neozračenih spremnika. Međutim, ne smiju se koristiti kao jedini način za njihovo razlikovanje niti smatrati pokazateljem zadovoljavajuće obrade.
- V.1.4. U komori za ozračivanje obrađuju se spremnici punjeni mješovitim sadržajem samo ako je dokazano da doza zračenja koju prime pojedinačni spremnici ostaje unutar utvrđenih granica.

V.1.5. Ako se tražena doza zračenja postiže tijekom više od jednog izlaganja ili prolaska kroz uređaj, to se navodi u ugovoru, uz relevantne pojedinosti o unaprijed određenom trajanju. Naručitelja ugovora mora se obavijestiti o neplaniranim prekidima tijekom ozračivanja koji produljuju postupak ozračivanja izvan specifikacija utvrđenih u ugovoru, a on o tome obavješćuje kvalificiranu osobu.

V.1.6. Neozračeni proizvodi moraju u svakom trenutku biti odvojeni od ozračenih proizvoda. U tu se svrhu, među ostalim, koriste pokazatelji zračenja i odgovarajuće projektirani prostori.

## V.2. Uređaji za ozračivanje gama zrakama

V.2.1. Za kontinuirane načine obrade <sup>(1)</sup> primjenjuje se sljedeće:

- (a) dozimetri se postavljaju tako da su barem dva izložena ozračivanju u svakom trenutku;
- (b) ispravan položaj izvora mora biti jasno označen i mora postojati sustav blokade između položaja izvora i kretanja prijenosnog sustava. Brzina prijenosnog sustava mora se kontinuirano pratiti i evidentirati.

V.2.2. Za načine obrade u serijama <sup>(2)</sup> primjenjuje se sljedeće:

- (a) najmanje dva dozimetara moraju biti izložena na mjestima koja odgovaraju mjestu minimalne doze;
- (b) za svaku seriju moraju se pratiti i evidentirati kretanje izvora i vremena izlaganja.

V.2.3. Za određenu željenu dozu postavka vremena ili brzina prijenosnog sustava mora se prilagoditi ovisno o opadanju ili dodavanju izvora. Razdoblje valjanosti postavke ili brzine mora se evidentirati i poštovati.

## V.3. Uređaji za ozračivanje elektronskim snopom

V.3.1. Dozimetar se postavlja na svaki spremnik.

V.3.2. Prosječna struja snopa, energija elektrona, širina područja skeniranja i brzina prijenosnog sustava moraju se stalno evidentirati. Te varijable, osim brzine prijenosnog sustava, moraju se kontrolirati unutar unaprijed definiranih graničnih vrijednosti u skladu s odjeljkom III.2.1.

## VI. VALIDACIJA PROCESA

VI.1. Validacijom procesa dokazuje se da će se isporukom predviđene apsorbirane doze u proizvod postići očekivani rezultati.

VI.2. Validacija uključuje mapiranje doza kako bi se utvrdila raspodjela doze koju prima spremnik za ozračivanje kad je napunjen proizvodom prema definiranoj konfiguraciji.

VI.3. Specifikacija postupka ozračivanja mora uključivati barem sljedeće:

- (a) pojedinosti o pakiranju proizvoda;
- (b) obrasce punjenja proizvoda u spremniku za ozračivanje; ako je dopušteno punjenje spremnika za ozračivanje mješavinom različitih proizvoda, treba posebno voditi računa o tome da se ne unose premale količine proizvoda velike gustoće ili da proizvodi velike gustoće ne zaklone druge proizvode. Svaka kombinacija različitih proizvoda mora biti specificirana i validirana;

<sup>(1)</sup> Za potrebe ovog Priloga, „kontinuirani način obrade” znači vrsta procesa ozračivanja u kojem se proizvodi automatskim sustavom prenose u komoru za ozračivanje u kojoj prolaze duž izloženog izvora zračenja definiranom putanjom i odgovarajućom brzinom te zatim izlaze iz komore.

<sup>(2)</sup> Za potrebe ovog Priloga „način obrade u serijama” znači vrsta procesa ozračivanja u kojem je proizvod raspoređen na fiksnim mjestima oko izvora zračenja i ne može se dodavati ili vaditi dok je izvor zračenja izložen.

- (c) obrazac postavljanja spremnika za ozračivanje oko izvora (način obrade u serijama) ili putanju kroz komoru (kontinuirani način obrade);
- (d) maksimalne i minimalne granične vrijednosti apsorbirane doze koju prima proizvod i odgovarajuću rutinsku dozimetriju;
- (e) maksimalne i minimalne granične vrijednosti apsorbirane doze koju prima spremnik za ozračivanje i odgovarajuću rutinsku dozimetriju za praćenje apsorbirane doze;
- (f) ostale procesne parametre, uključujući jačinu doze, maksimalno vrijeme izlaganja i broj izlaganja.

Ako se provođenje ozračivanja povjerava trećoj strani, točke (d) i (e) moraju biti dio ugovora.

VII. MIKROBIOLOŠKO PRAĆENJE

Za mikrobiološko praćenje odgovoran je proizvođač veterinarskog lijeka. Ako je tako navedeno u odobrenju za stavljanje u promet, može se zahtijevati praćenje okoliša i biološkog opterećenja prije ozračivanja.

VIII. VANJSKI IZVRŠITELJI

VIII.1. Ako se obrada ozračivanjem povjerava vanjskom izvršitelju, vanjski izvršitelj mora imati odgovarajuće odobrenje za proizvodnju.

VIII.2. Proizvođač veterinarskog lijeka odgovoran je za kakvoću proizvoda, uključujući postizanje cilja ozračivanja. Vanjski izvršitelj procesa zračenja mora osigurati da se doza zračenja koju zahtijeva proizvođač isporuči u spremnik za ozračivanje (tj. vanjski spremnik u kojem se proizvodi ozračuju).

—

## PRILOG VIII.

**I. Predložak potvrde o djelomičnoj proizvodnji**

[ZAGLAVLJE PROIZVOĐAČA KOJI JE OBAVIO AKTIVNOST PROIZVODNJE]

1. Naziv proizvoda i opis faze proizvodnje (npr. tablete paracetamola, primarno pakiranje u blister pakiranja).
2. Broj serije.
3. Naziv i adresa mjesta na kojem se obavlja djelomična proizvodnja.
4. Upućivanje na pisani sporazum u kojem se navode odgovornosti obiju strana (u skladu s člankom 43.).
5. Tekst potvrde:  
  
Potvrđujem da su faze proizvodnje iz pisanog sporazuma navedenog u odjeljku 4. u cijelosti provedene u skladu sa zahtjevima dobre proizvođačke prakse koji se primjenjuju u EU-u i uvjetima opisanima u sporazumu kako ih je utvrdio [naručitelj ugovora / proizvođač koji potvrđuje i pušta seriju u promet].
6. Ime kvalificirane osobe koja potvrđuje djelomičnu proizvodnju.
7. Potpis kvalificirane osobe koja potvrđuje djelomičnu proizvodnju.
8. Datum potpisivanja.

**II. Predložak potvrde o puštanju serije u promet**

[ZAGLAVLJE PROIZVOĐAČA KOJI POTVRĐUJE I PUŠTA SERIJU U PROMET]

1. Naziv, jačina/potencija, farmaceutski oblik i veličina pakiranja (jednako tekstu na pakiranju gotovog proizvoda).
2. Broj serije gotovog proizvoda.
3. Ime zemlje/zemalja odredišta serije, barem ako se nalazi u EU-u.
4. Tekst potvrde:  
  
Potvrđujem da su sve faze proizvodnje ove serije gotovog proizvoda u cijelosti provedene u skladu sa zahtjevima dobre proizvođačke prakse koji se primjenjuju u EU-u i zahtjevima odobrenja za stavljanje u promet [*dodati samo ako se serija izvozi: zemlje/zemalja odredišta*].
5. Ime kvalificirane osobe koja potvrđuje seriju.
6. Potpis kvalificirane osobe koja potvrđuje seriju.
7. Datum potpisivanja.

## PRILOG IX.

## ISPITIVANJE U STVARNOM VREMENU ZA PUŠTANJE U PROMET I PARAMETARSKO PUŠTANJE

## I. ISPITIVANJE U STVARNOM VREMENU ZA PUŠTANJE U PROMET

- I.1. U okviru ispitivanja u stvarnom vremenu za puštanje u promet, kombinacija procesnog praćenja i kontrola može zamijeniti ispitivanje gotovog proizvoda u kontekstu puštanja serije u promet. Taj se pristup može primijeniti samo ako je odobren u odobrenju za stavljanje u promet.
- I.2. Pri osmišljavanju strategije ispitivanja u stvarnom vremenu za puštanje u promet moraju se uzeti u obzir sljedeći minimalni kriteriji:
- predloženo mjerenje u stvarnom vremenu i kontrola relevantnih procesnih svojstava materijala i procesnih parametara moraju biti precizni prediktori odgovarajućih svojstava gotovog proizvoda,
  - prikladnost kombinacije relevantnih procijenjenih svojstava materijala i procesnih kontrola koja treba zamijeniti ispitivanje gotovog proizvoda mora biti znanstveno dokazana,
  - kombinirana procesna mjerenja (procesni parametri i svojstva materijala) i svi drugi podaci iz ispitivanja koji su dobiveni tijekom proizvodnog procesa moraju predstavljati stabilnu osnovu za odluku o puštanju serije u promet.
- I.3. Strategija ispitivanja u stvarnom vremenu za puštanje u promet integrira se i kontrolira kao dio farmaceutskog sustava kakvoće, posebno u pogledu:
- (a) osoblja: za provođenje ispitivanja u stvarnom vremenu za puštanje u promet potreban je uvid međufunkcijskog/multidisciplinarnog tima koji ima relevantno iskustvo o temama kao što su inženjerstvo, analitika, izrada kemometrijskih modela i statistika;
  - (b) strategije kontrola: pri ispitivanju u stvarnom vremenu za puštanje u promet nužno je uspostaviti stabilne kontrole tijekom proizvodnog procesa koje su prikladne za osiguravanje kakvoće proizvoda i dosljedne proizvodnje. Strategija kontrola mora se prilagođavati tijekom životnog ciklusa u odnosu na stečeno znanje i u skladu s načelima upravljanja rizikom u kakvoći;
  - (c) upravljanja promjenama: zahtjevi iz članka 26. stavka 3. osobito su relevantni za primjenu ispitivanja u stvarnom vremenu za puštanje u promet;
  - (d) politike validacije i kvalifikacije: kvalifikacija i validacija *in-line* <sup>(1)</sup> i *on-line* <sup>(2)</sup> analitičkih metoda osobito su relevantne za ispitivanje u stvarnom vremenu za puštanje u promet, posebno kad se koriste napredne analitičke metode. Mora se posebno pazljivo odabrati lokacija postavljanja sonde za uzorkovanje unutar proizvodne opreme;
  - (e) sva odstupanja ili kvarovi u procesu moraju se temeljito istražiti, a svi nepovoljni trendovi koji upućuju na promjenu stanja kontrole procesa, opreme ili objekta moraju se na odgovarajući način pratiti;
  - (f) važno je kontinuirano učenje na temelju prikupljanja i analize podataka tijekom životnog ciklusa proizvoda. Proizvođači moraju znanstveno evaluirati podatke (uključujući trendove u podacima) kako bi se procijenile mogućnosti za poboljšanje kakvoće i/ili dosljednosti. Na provedbu promjena primjenjuje se članak 26. stavak 3.

<sup>(1)</sup> Ispitna oprema integrira se u proizvodnu liniju, gdje se analiza provodi u procesnim uvjetima. Nakon mjerenja uzorak se nastavlja kretati na proizvodnoj liniji. To je bila izvorna metoda analize u stvarnom vremenu.

<sup>(2)</sup> Uzorak se izdvaja iz proizvodne linije na statistički reprezentativan način i postavlja u mjernu zonu. Uvjeti mjerenja slični su onima u proizvodnoj liniji. Uzorak se nakon mjerenja može ispustiti kao otpad ili vratiti u proizvodnu liniju.

- I.4. Nakon što se ispitivanje u stvarnom vremenu za puštanje u promet odobri u odobrenju za stavljanje u promet, taj se pristup mora rutinski koristiti za puštanje serije u promet i ne može se zamijeniti ispitivanjem gotovog proizvoda (osim ako se izmjene uvjeti odobrenja za stavljanje u promet). Ako rezultati ispitivanja u stvarnom vremenu za puštanje u promet nisu usklađeni ili upućuju na neusklađenost, mora se provesti temeljita istraga. Rezultati istrage uzimaju se u obzir pri donošenju odluke o puštanju serije u promet (serija se može pustiti u promet samo ako je utvrđeno da je proizvod u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet i dobrom proizvođačkom praksom). Trendovi se prate na odgovarajući način.
- I.5. Svojstva (npr. ujednačenost sadržaja) koja se neizravno kontroliraju odobrenim ispitivanjem u stvarnom vremenu za puštanje u promet navode se u certifikatu analize serija. Navodi se odobrena metoda za ispitivanje gotovog proizvoda, a rezultati se prikazuju kao „Sukladno ako je ispitano” uz napomenu „Kontrolirano odobrenim ispitivanjem u stvarnom vremenu za puštanje u promet”.
- II. PARAMETARSKO PUŠTANJE
- II.1. Parametarsko puštanje za završno sterilizirane proizvode znači puštanje serije u promet na temelju pregleda kritičnih parametara procesnih kontrola, a ne ispitivanja sterilnosti gotovog proizvoda. Primjenjuju se zahtjevi iz Priloga 1. o završnoj sterilizaciji.
- II.2. Ispitivanja sterilnosti gotovog proizvoda ima ograničenu sposobnost otkrivanja kontaminacije jer se analizira mali broj uzoraka u odnosu na ukupnu veličinu serije i jer hranjive podloge mogu poticati rast samo nekih, a ne svih mikroorganizama. Stoga ispitivanje sterilnosti gotovog proizvoda omogućuje samo otkrivanje većih nedostataka u sustavu za osiguravanje sterilnosti (npr. nedostatak koji dovodi do kontaminacije velikog broja jedinica proizvoda ili kontaminacije specifičnim mikroorganizmima čiji rast potiču propisane hranjive podloge). Za razliku od toga, podaci dobiveni procesnim kontrolama (npr. praćenje biološkog opterećenja proizvoda prije sterilizacije ili praćenje okoliša) i praćenjem relevantnih parametara sterilizacije mogu pružiti točnije i relevantnije informacije o jamstvu sterilnosti proizvoda.
- II.3. Parametarsko puštanje može se primijeniti samo na proizvode koji su sterilizirani u konačnom pakiranju primjenom vlažne topline, suhe topline ili ionizirajućeg zračenja (dozimetrijsko puštanje), u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje. Osim toga, proizvođač mora imati zadovoljavajuću povijest sukladnosti s dobrom proizvođačkom praksom i pouzdan program osiguravanja sterilnosti, koji dokazuju dosljedne procesne kontrole i znanje o procesu.
- II.4. Program osiguravanja sterilnosti mora se dokumentirati i uključivati barem identifikaciju i praćenje kritičnih parametara procesa, razvoj i validaciju ciklusa rada sterilizatora, validaciju cjelovitosti spremnika/pakiranja, kontrolu biološkog opterećenja, program praćenja okoliša i relevantne aspekte koji se odnose na osoblje, prostore, opremu i pomoćne sustave.
- II.5. Upravljanje rizikom bitan je aspekt parametarskog puštanja i mora biti usmjeren na ublažavanje faktora koji povećavaju rizik od nepostizanja i neodržavanja sterilnosti u svakoj jedinici svake serije. Ako se razmatra uvođenje parametarskog puštanja za novi proizvod ili proces, provodi se procjena rizika u fazi razvoja procesa, uključujući evaluaciju podataka o proizvodnji koji se odnose na postojeće proizvode ako je primjenjivo. Ako se razmatra postojeći proizvod ili proces, procjena rizika mora uključivati evaluaciju povijesnih podataka.
- II.6. Osoblje koje sudjeluje u procesu parametarskog puštanja mora imati iskustvo u sljedećim područjima: mikrobiologija, osiguravanje sterilnosti, inženjerstvo, proizvodnja i sterilizacija. Dokumentiraju se kvalifikacije, iskustvo i izobrazba osoblja koje sudjeluje u parametarskom puštanju.
- II.7. Svaku predloženu promjenu koja može utjecati na osiguravanje sterilnosti obrađuje, u skladu s člankom 26. stavkom 3., osoblje koje je kvalificirano i ima iskustvo u osiguravanju sterilnosti.

- II.8. Izrađuje se program za praćenje biološkog opterećenja prije sterilizacije za proizvod i primarni materijal za pakiranje kao potpora parametarskom puštanju. Praćenje se provodi za svaku seriju, a mjesta uzorkovanja napunjenih jedinica prije sterilizacije temelje se na scenariju najgoreg slučaja i reprezentativna su za seriju. Identificiraju se svi otkriveni organizmi kako bi se provjerilo stvaraju li spore koje bi mogle biti otpornije na sterilizaciju.
- II.9. U programu parametarskog puštanja ključno je da se kritični procesni parametri na odgovarajući način mjere tijekom sterilizacije. Navode se norme za procesne mjerne uređaje, a umjeravanje mora biti sljedivo do nacionalnih ili međunarodnih normi.
- II.10. Kritični parametri procesa uspostavljaju se, definiraju i periodično ponovno evaluiraju. Radni rasponi utvrđuju se na temelju procesa sterilizacije, kapaciteta procesa, graničnih vrijednosti tolerancije pri umjeravanju i kritičnosti parametara.
- II.11. Rutinskim praćenjem sterilizatora mora se dokazati da se u svakom ciklusu postižu validirani uvjeti neophodni za uspješno provođenje procesa. Kritični procesi posebno se prate tijekom faze sterilizacije.
- II.12. Vodi se evidencija sterilizacije u kojoj se navode svi kritični parametri procesa. Usklađenost evidencije sa specifikacijama provjerava se s najmanje dva neovisna sustava. Te sustave mogu činiti dvije osobe ili validirani računalni sustav i jedna osoba.
- II.13. Nakon što se parametarsko puštanje odobri u odobrenju za stavljanje u promet, odluke o puštanju u promet ili odbijanju serije temelje se na odobrenim specifikacijama i pregledu kritičnih podataka o kontroli procesa. Rutinske provjere sterilizatora, promjene, odstupanja, neplanirane i rutinske planirane aktivnosti održavanja evidentiraju se, procjenjuju i odobravaju prije puštanja proizvoda u promet. Neusklađenost sa specifikacijom za parametarsko puštanje ne može se poništiti ispitivanjem sterilnosti.